

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

100

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre ARSONNEAU

Né à Chelles le 11 août 1904

CONSIDÉRATIONS SUR L'ÉTIOLOGIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

Président : M. BEZANÇON, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre ARSONNEAU

Né à Chelles, le 11 août 1904

CONSIDÉRATIONS SUR L'ÉTIOLOGIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

Président : M. BEZANÇON, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

I. — DOYEN. . . M. ROGER

LES PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histologie naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LERÉBOULLET
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	HARTMANN
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire.	BRANCA.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE. Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. . . Pathologie médicale
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCC. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . . Pathologie médicale.
 CLERC. . . . Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON. . . . Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FIESSINGER. Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale
 GATELLIER. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.

MM.

JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . Pathologie mentale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . Pathologie chirurgicale
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 METZGER . . Obstétrique.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PHILIBERT. . Bactériologie.
 QUÉNU. . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils. . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . Ophthalmologie
 VERNE. . . Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.

MM.

RETTERER. . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.
 N. . . . Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY . . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.
LE LORIER . . Clinique obstétricale.

MM.

LERI Clinique médicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale
PROUST . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT.	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLÉ.	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

MONSIEUR N. ARSONNEAU

A MON PÈRE

LE DOCTEUR AL. ARSONNEAU

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DELBET

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

MONSIEUR LE DOCTEUR BENSAUDE

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

AU DOCTEUR PAUL H. HAUDUROY

Chef de Laboratoire à la Faculté

*Qui a bien voulu, en aplanissant
pour moi les difficultés de la Bacté-
riologie, diriger ce travail.*

AU DOCTEUR PIERRE HILLEMAND

Chef de Clinique à la Faculté

*Qui a été pour moi pendant cinq
ans un ami et un maître.*

AU PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

*Qui a bien voulu me faire le très
grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse, en témoignage
de ma gratitude et de mon respect.*

*Qu'il me soit permis de remercier ici M. LESURE,
et le Docteur BERGERON qui ont su si aimable-
ment mettre à ma disposition le matériel de leur
laboratoire.*

Il existe peu d'exemple dans la littérature médicale de maladie aussi rapidement et aussi complètement connue que la fièvre typhoïde. Un siècle a suffi pour qu'elle sorte du groupe confus des infections avec lesquelles elle était confondue, et devienne une des maladies infectieuses pour lesquelles nos connaissances sont les plus approfondies.

Et cependant il ne semble pas que tout soit dit à son sujet ; la multiplicité des travaux qu'elle a suggérés n'a pas suffi à nous renseigner complètement ; et sans trop se hasarder on peut dire qu'il existe encore à l'heure actuelle un véritable « problème de la fièvre typhoïde ».

Dans un article récent, Hauduroy a montré qu'un bon nombre d'obscurités subsistaient dans l'étiologie de la fièvre typhoïde, et sur le mécanisme intime de l'immunité que le passage du microbe crée dans l'organisme.

Laissant à d'autres plus autorisés le soin de résoudre ce problème complexe, nous nous sommes attachés à certaines obscurités concernant l'étiologie de cette maladie et nous avons apporté à leurs propos des hypothèses suggérées par l'observation de quelques hémocultures.

Après un bref exposé de l'historique de la typhoïde au point de vue clinique, pathogénique, bactériologique, nous rappellerons quelles sont les conceptions actuelles

sur le mécanisme de l'infection, comment on envisage la contamination du malade, par l'eau souillée, par les aliments, etc... le retour du bacille dans l'eau, la question du porteur de germes, etc... nous réservant de souligner chemin faisant les obscurités qui subsistent à ce propos.

Dans un deuxième chapitre, nous exposerons rapidement certaines formes anormales de dothiéntérie, et en particulier les anomalies que peut présenter au cours de ces infections la courbe de la température.

Nous envisagerons ensuite la question du bactériophage en ce qui concerne le bacille d'Eberth, en rappelant à ce propos les travaux les plus récents. En étudiant ce que l'étiologie de la fièvre typhoïde peut gagner des acquisitions les plus neuves sur le bactériophage nous serons amené à parler des formes filtrantes du microbe.

Enfin, dans un dernier temps, après avoir envisagé les résultats fournis par les hémocultures et souligné certains faits inexplicés, nous exposerons comment, par nos recherches personnelles, nous sommes arrivé à déceler l'existence de formes filtrantes du bacille d'Eberth chez le malade, les différents aspects que présentent ces formes, les hypothèses que ces constatations nous ont suggérées.

En dernier lieu nous nous proposons de noter l'existence de certaines infections qui ne sont pas typhiques cliniquement, et qui en présentent cependant les caractères bactériologiques.

CONSIDÉRATIONS SUR L'ÉTIOLOGIE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

HISTORIQUE

Avant le ^{xix}^e siècle, une classification toute superficielle, une observation peu approfondie, avaient fait grouper ensemble des maladies pourtant très disparates. L'existence d'un état de tuphos était le seul caractère sur lequel était basée cette classification. C'est ainsi qu'étaient décrits ensemble : fièvre typhoïde, typhus exanthématique, fièvre récurrente et diverses infections septiques où on retrouvait cet état de tuphos.

En 1804, cependant, on commence à acquérir des notions plus précises. Prost constate à cette époque l'existence de lésions de la muqueuse intestinale dans trois maladies qu'il considère comme distinctes : la fièvre muqueuse, l'ataxique et l'adynamique.

En 1814, Petit et Serres réunissent ces trois formes sous le nom de fièvre entéro-mésentérique, à laquelle 4 ans plus tard, en 1818, Bretonneau donne le nom de dothiésentérie.

En 1829, Louis synthétise les travaux précédents,

ajoute aux publications antérieures ses observations personnelles, et crée définitivement le tableau clinique de la fièvre typhoïde.

En étudiant la rate et les ganglions mésentériques de malades morts de typhoïde, Eberth, en 1880, découvre un bacille qu'il considère comme l'agent pathogène de la maladie et auquel il donne son nom. Trois ans plus tard Koch vérifie ses travaux et les confirme en décelant le bacille décrit par Eberth dans les ulcérations de la muqueuse intestinale.

Si la fièvre typhoïde était, à partir de ce moment, bien connue au point de vue clinique et bactériologique, aucune notion précise n'avait encore été donnée sur sa pathogénie.

Par sa découverte du séro-diagnostic en 1896, le professeur Widal fixe définitivement la pathogénie de l'infection typhique en montrant qu'il s'agit d'une infection généralisée. Cette notion est confirmée trois ans plus tard, en 1899 par Cartier qui décele l'existence du bacille d'Eberth dans le sang du malade. Schottmüller en « inventant » l'hémoculture apporta une technique qui a fait définitivement la preuve de la fièvre typhoïde septicémie.

Enfin en 1907, dans une série de mémoires, Messieurs Achard et Bensaude notent l'existence chez certains typhiques de bacilles très voisins du bacille d'Eberth, mais ne présentant pas les mêmes caractères d'agglutination que ce dernier. Ils créèrent ainsi les groupes des paratyphiques auxquels ils donnent le nom de para A et para B. On a décrit depuis le bacille paratyphique C.

Une connaissance aussi complète d'une maladie ne pouvait manquer d'entraîner une méthode de prophylaxie : pendant la guerre de 1914-1918 l'expérience a montré ce que l'on était en droit d'en attendre.

ÉTIOLOGIE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

RÔLE DE L'EAU

Aux tous premiers âges de la fièvre typhoïde et alors que son bacille n'avait pas encore été identifié de nombreuses théories essayaient d'expliquer le mécanisme qui la faisait naître.

Deux hypothèses surtout se trouvaient en présence : l'une la rattachait à une influence miasmatique, pour l'autre, il ne s'agissait que d'une intoxication d'un type très particulier en rapport avec des émanations nocives produites par la putréfaction, à la surface du sol, des matières organiques, des déjections humaines en particulier. Seuls à cette époque l'air et le sol étaient considérés comme vecteurs de l'agent pathogène.

C'est en 1823 seulement, et sous l'instigation de Dupré, que l'eau commence à être considérée comme capable de transmettre la maladie. Quelques années plus tard, Murchinson invoque la souillure banale de l'eau.

Ces hypothèses eurent en 1854 un début de confirmation : Le professeur Widal rapporte en effet que Michel, à l'épidémie de Chaumont, en changeant l'ali-

mentation en eau de la région, put dans une certaine mesure diminuer le nombre des malades.

Cependant il semble bien que le premier qui entrevit d'une façon précise le mécanisme de l'infection soit Budd qui, en 1856, affirmait que la fièvre typhoïde était produite par l'eau, dans laquelle avait été déversé un « poison spécifique » contenu dans les selles d'un précédent malade.

Pour Petenkoff, l'eau jouait un rôle, mais secondaire ; c'était à son niveau que se produisait la maturation du germe déposé sur le sol, une fois capable d'infecter, ce germe revenait en surface sous des influences diverses et produisait alors de nouveaux cas.

Quoi qu'il en soit, dès cette époque l'étiologie hydrique de la fièvre typhoïde semblait manifeste. Des épidémies éclatant tant en France qu'à l'Étranger permettaient bientôt de l'affirmer. Aux cours d'enquêtes faites autour des épidémies de Croydon, d'Auxerre, de Pierrefonds, de Clermont-Ferrand, les auteurs constatèrent que les malades atteints étaient contaminés à la même eau. Des recherches permirent en outre, dès cette époque, d'y déceler du bacille. En 1887 enfin, s'appuyant sur ces constatations Brouardel au Congrès de Vienne proclamait officiellement le rôle de l'eau.

Depuis lors, des faits innombrables ont été observés qui confirment le rôle primordial joué par l'eau dans la dissémination de la dothiéntérie. Il serait fastidieux de les rappeler. Nous ne signalerons que la dernière épidémie importante qui vient d'avoir lieu à Lyon, dans

laquelle une conduite d'adduction a été souillée par des infiltrations.

La plus grande partie de la prophylaxie repose à l'heure actuelle sur la surveillance des eaux. Dans les grandes villes, elles sont analysées chimiquement et bactériologiquement chaque jour et souvent on ajoute un antiseptique destiné à tuer les germes nocifs qu'elle pourrait contenir.

RÔLE DES HUITRES

Cette étiologie une fois déterminée il devenait plus facile d'expliquer certains faits jusque là obscurs, en particulier l'éclosion de nombreux cas de dothiéntérie à certaines époques de l'année. Ces épidémies saisonnières semblaient manifestement se rattacher à la consommation en plus grande abondance des coquillages, des huitres, en particulier, mais il était impossible de le prouver. Cette méthode de transmission du germe fut étudiée surtout en France et en Angleterre. Chantemesse, Chatin, Mosny, Netter, Bulsrode, Newsholme, Newman, établirent d'une façon définitive qu'une huitre placée dans une eau polluée était capable de se charger de bacilles ; ils purent même déterminer que ce germe pouvait y vivre en moyenne 20 jours.

En 1907, Netter présentait à l'Académie de Médecine un rapport sur la question de la nocuité des huitres et la recherche du bacille dans les eaux où avaient séjourné ces mollusques avant leur consommation. L'observation de petites épidémies familiales relevant

toutes, bien que disséminées, de l'absorption d'huitres d'une même origine, et enfin la découverte du bacille d'Eberth dans ces coquillages lui permirent d'affirmer leur rôle dans l'étiologie de certains cas de fièvre typhoïde. Depuis ce premier travail fondamental, de très nombreuses recherches ont été effectuées. Elles ont toutes démontré que les coquillages consommés crus et les huitres, en particulier, étaient chaque année à l'origine de très nombreux cas de fièvre typhoïde.

Elles ont, par ailleurs, une sanction pratique : les ostréiculteurs inquiets de la suspicion jetée sur les coquillages, de la moindre consommation qui pourrait se produire, ont établi des laboratoires de contrôle. Ceux-ci ont été rapidement rattachés à l'Office scientifique des pêches maritimes et un décret paru le 31 juillet 1923 réglemente la vente des coquillages. Le principe de ce contrôle consiste dans l'analyse bactériologique des eaux ou des huitres des parcs. Si ceux-ci sont reconnus comme salubres un certificat est délivré qui permet l'expédition et la vente.

Mais ce contrôle est malheureusement insuffisant : nous n'en voulons pour preuve que les cas d'origine ostréaire qui apparaissent mathématiquement le jour où le marché des huitres est ouvert. Récemment le professeur Boinet et le Dr Teissonnière ont attiré l'attention sur le nombre considérable de cas de fièvre typhoïde dus dans le midi de la France à l'absorption de coquillages crus, sur l'importance de la fraude.

D'ailleurs pour qui connaît les régions ostréicoles, il est facile de comprendre combien le contrôle est super-

ficiel. Il est pratiquement impossible de vérifier chaque jour les milliers de parcs où l'on élève et fait verdier les huitres et il est pour le moins anormal, comme l'a fait remarquer Hauduroy, que dans un village où la majorité des habitants sont ostréiculteurs, on puisse observer en une seule année 53 cas de fièvre typhoïde.

Nous ne pouvons entrer ici dans l'exposé des mesures qu'il semblerait logique de prendre et que l'expérience démontrerait peut-être efficaces. La fièvre typhoïde se transmet d'une façon courante par les coquillages consommés crus, par les huitres en particulier, celles-ci ne jouant d'ailleurs qu'un rôle de vecteur, n'étant pas pathogènes par elles-mêmes mais uniquement par l'eau souillée qu'elles peuvent contenir.

RÔLE DES ALIMENTS :

Plus récemment encore un certain nombre de cas de dothiéntérie purent être rattachés à l'ingestion de légumes crus : des enquêtes permirent d'établir que ces légumes avaient été arrosés (champs d'épandage) ou lavés avant la consommation avec des eaux polluées, ou manipulés par des mains salies.

Le lait enfin put être incriminé, soit qu'il ait été souillé directement par les mains sales d'un porteur de germes, soit qu'il ait été infecté par l'eau ayant servi à nettoyer les récipients destinés à le contenir, le lait constituant un très bon milieu pour le développement du bacille.

On a publié, il y a quelques années, une très belle

observation sur le rôle que peuvent jouer les aliments contaminés dans la dispersion de la maladie.

Il s'agit d'une cuisinière, ayant eu la fièvre typhoïde, restée porteuse de germes, qui entre dans un pensionnat.

Peu de temps après son arrivée, un certain nombre de cas de fièvre typhoïde apparaissent parmi les élèves. La cuisinière change de place, rentre dans une autre institution et les cas de dothiéntérie apparaissent à nouveau parmi les pensionnaires.

On recherche à ce moment l'origine de l'épidémie et on découvre que c'est la cuisinière qui est à l'origine de l'infection. Se lavant insuffisamment les mains, elle souillait les aliments qu'elle manipulait et dispersait ainsi autour d'elle la maladie.

La transmission de la fièvre typhoïde par les aliments est à l'origine d'un certain nombre de cas mais son importance est beaucoup moins grande que celle de l'eau.

RÔLE DES PORTEURS DE GERMES.

Qu'il s'agisse de l'eau, des aliments, des coquillages, c'est toujours à partir des déjections que se fait la souillure. Il est rare à l'heure actuelle, étant donné les notions d'hygiène que possède la majorité des malades, que les selles d'un typhique soient jetées directement au voisinage d'un puits, ou mises en contact d'une façon plus ou moins directe avec des aliments.

Mais on s'est aperçu que des malades guéris étaient capables de conserver en eux le microbe de l'infection, bacille typhique ou paratyphique, qu'ils éliminaient

ce germe avec leurs selles et que cette élimination pouvait durer pendant des années.

Ces « porteurs de germes » sont excessivement dangereux. On se méfie d'un malade, on ne se méfie plus d'un ancien mulade, guéri, ayant repris toutes les apparences de la santé.

Lui-même, inconsciemment, ne sachant pas qu'il est porteur de germes peut disperser autour de lui l'infection. Nous en avons rapporté tout à l'heure une observation des plus typiques.

La recherche des porteurs de germes a été poursuivie dans certains pays avec beaucoup de vigueur, tant le rôle qu'on leur fait jouer a pu paraître important. C'est ainsi qu'en Allemagne, sous l'influence de Koch, on avait institué, bien avant 1914, la recherche systématique des porteurs de germes. Le malade guéri de sa fièvre typhoïde devait automatiquement faire examiner ses selles dans un laboratoire officiel. Si après trois analyses il n'avait pas été possible de découvrir de germe typhique ou paratyphique, le malade était libéré de ce contrôle. Si non, on continuait à le surveiller.

Le pourcentage des porteurs de germes chroniques s'est d'ailleurs révélé assez minime.

Il ne semble pas d'ailleurs que l'effort fourni soit en rapport avec les résultats obtenus. L'installation coûteuse de laboratoire, leur entretien ainsi que celui du personnel n'a pas, semble-t-il, donné les résultats espérés.

Quoi qu'il en soit, il est incontestable que dans cer-

tains cas, le rôle des porteurs de germes est extrêmement important.

RECHERCHE DU BACILLE DANS L'EAU.

Mais s'il est possible, sinon pour chaque cas du moins pour toute épidémie, de retrouver une eau infectée à l'origine, il n'en reste pas moins que la recherche de l'agent pathogène dans cette eau est toujours des plus difficiles.

Lorsque, aux épidémies de Pierrefonds et de Clermont-Ferrand en 1886, Chantemesse, Dreyfus-Brissac, Widal recherchèrent le bacille d'Eberth, ils éprouvèrent de grosses difficultés pour le mettre en évidence, et encore leur fut-il impossible de l'obtenir en culture pure.

Busquet entreprenant les mêmes recherches, travaille sur 980 échantillons provenant de sources différentes. Ces eaux contiennent à n'en pas douter du bacille d'Eberth, comme tendent à le prouver les nombreux cas de dothiéntérie survenus à la suite de leur ingestion : six fois seulement, il lui est possible de le déceler.

Depuis cette époque et jusqu'à nos jours les différents essais entrepris n'ont pas été plus encourageants. Des auteurs allemands : Ficker, Muller, Altschuler, Schépiewski affirment avoir obtenu de bons résultats soit en mélangeant à l'eau des sérums anti-typhiques, soit en englobant le bacille dans un précipité, soit encore en faisant passer l'eau suspecte à travers un filtre.

Quelle que soit la technique employée, un fait reste cependant prédominant : le peu de résultats positifs obtenus pour le nombre considérable d'échantillons examinés.

Cette disproportion, ce peu de sécurité que donnent de pareilles investigations a amené les bactériologistes modernes à les abandonner. A quoi bon chercher les bacilles typhiques dans l'eau puisqu'on ne l'y trouvera que d'une façon exceptionnelle, au prix seulement de techniques complexes, difficiles, irrégulières dans les résultats ? N'est-il pas plus simple de chercher à savoir si l'eau qu'on veut analyser est souillée par des matières fécales ? Le colibacille microbe de l'intestin servira de test. S'il est dans l'eau en quantité suffisante on est sûr que des déjections sont venues souiller celle-ci. Peut-être ces déjections ne provenaient pas d'un typhique ; cela ne fait rien. On éliminera cependant cette eau — et avec juste raison — elle est suspecte, elle peut être dangereuse.

Mais — et c'est ici que commence le « problème de la fièvre typhoïde » — cette eau dans un centimètre cube de laquelle il est impossible de déceler le bacille d'Eberth, peut, absorbée par un individu sain lui donner la fièvre typhoïde.

On a tout de suite pensé que l'insuffisance des techniques bactériologiques était à l'origine de cette contradiction. Le bacille d'Eberth est bien dans l'eau, il y est sous sa forme habituelle ; si nous ne pouvons pas le trouver c'est, ou que les milieux que nous utilisons sont insuffisants, ou que le bacille est « étouffé » par la

végétation exubérante d'autres formes, du colibacille en particulier.

Ce paradoxe de l'absence du bacille d'Eberth dans l'eau n'a pas encore reçu à notre connaissance d'explication qui paraisse satisfaisante. Les premiers auteurs qui se livrèrent à de pareilles recherches pensèrent que si le bacille ne se développait pas dans les milieux appropriés c'est qu'il y était comme « étouffé » par l'exubérance des autres microbes, qui étaient comme lui contenus dans l'eau examinée, en particulier le colibacille.

Cependant nous possédons actuellement des méthodes de laboratoire qui permettent avec une aisance relative d'extraire le bacille d'Eberth d'un milieu quelconque où il se trouve en même temps que des germes banaux de souillure autrement exubérants que le colibacille ; les dilutions successives de milieu bilié en milieu bilié permettent de l'obtenir rapidement en culture pure. On est donc en droit de se demander, étant donné l'échec de toutes les techniques employées, si cette explication est suffisante.

Et il est difficile de s'empêcher de rapprocher de ce fait des affirmations relatives à la résistance du bacille dans l'eau. Les auteurs affirment que, placé dans l'eau ordinaire, le bacille d'Eberth meurt rapidement « moins par l'absence de substances nutritives que par l'action antagoniste des saprophytes aquatiques ».

Voilà donc une eau qui a contenu du bacille d'Eberth ; il a disparu sous l'action des saprophytes de l'eau à tel point qu'on ne peut plus l'y déceler, et cependant cette

eau est infectante. Tout individu qui en consommera fera une fièvre typhoïde à plus ou moins brève échéance. Dès lors, et nous insistons sur ce point, quelle est donc la modification survenue au bacille d'Eberth pour qu'il soit impossible de le mettre en évidence dans une eau où manifestement il subsiste ? Le problème était insoluble jusqu'à ces dernières années. La découverte des formes filtrantes des microbes non filtrants peut, semble-t-il, donner une explication, et — nous essaierons d'en faire la démonstration tout à l'heure — on peut supposer que si l'on ne trouve pas le bacille d'Eberth c'est qu'il n'est pas présent sous sa forme bacille mais sous une autre forme.

La question ne semble pas plus facile à résoudre quand on examine ce qui se passe dans l'infection des huîtres. Il est manifeste que l'huître peut contenir du bacille. Depuis que Klein, Masocci, Saquépée ont isolé de l'Eberth à partir des huîtres, il ne se passe pas d'année où cette recherche n'aboutisse à des résultats analogues. Bien qu'encore très difficiles ces investigations conduisent plus souvent à des résultats positifs.

Et cependant si ces recherches portent non plus sur les huîtres elles-mêmes mais sur l'eau des parcs, qui a été l'agent vecteur du microbe, la proportion des résultats positifs redevient minime. Il y a donc ici, il faut bien l'avouer, un fait inexpliqué, une inconnue en ce qui concerne la forme prise par le bacille dans l'eau.

Quoi qu'il en soit le rôle de l'eau comme principal agent intermédiaire entre le malade et l'individu sain

est indiscutable. Dans les cas de contamination directe, beaucoup plus rares, il existe dans l'évolution de la maladie des particularités que nous nous réservons d'étudier plus tard.

II

COMMENT ON CONTRACTE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Il nous paraît utile, bien que des considérations pathogéniques sortent un peu du cadre de cette étude, de rappeler l'évolution du bacille d'Eberth chez l'homme. Certains faits relatifs à cette évolution nous paraissent avoir reçu une explication insuffisante, nous les noterons en passant. De plus quelques particularités de l'étiologie nous semblent de nature à expliquer ces obscurités.

Depuis l'époque où l'infection éberthienne était considérée comme une maladie purement intestinale : la dothiéntérie, nos conceptions ont évolué. Lorsque Schottmuller eut affirmé que la localisation intestinale n'était qu'une localisation secondaire au cours d'une infection générale, la fièvre typhoïde semblait mieux connue. Des recherches ultérieures permirent en outre de suivre l'évolution du bacille chez le malade.

EVOLUTION DU BACILLE

La voie de pénétration de l'agent infectieux est la voie buccale. Une fois introduit dans le tube digestif, le bacille d'Eberth ne s'y multiplie pas, mais pénètre dans les organes lymphoïdes en rapport avec celui-ci.

Cette pénétration semble se produire à différents niveaux. Drigalski évalue à 40 % les cas de fièvre typhoïde débutant par une angine. Cette amygdalite ne serait autre chose qu'une réaction inflammatoire analogue à celle qui se produit au niveau des ganglions mésentériques au moment de l'arrivée du microbe.

A travers la muqueuse gastrique la pénétration est nulle ou presque à cause sans doute de l'acidité du milieu et en outre de la rapidité du passage de l'agent vecteur. Il en est de même pour la muqueuse duodénale.

Dans l'intestin grêle où l'élément qui transporte le bacille d'Eberth progresse plus lentement et où, de plus, le milieu est alcalin, l'absorption est plus considérable. Cependant, et nous attirons l'attention sur ce fait cette pénétration se produit pendant la période d'incubation. A ce moment il n'existe pas encore d'ulcération du grêle, mais une réaction inflammatoire plus ou moins considérable des ganglions mésentériques. A son premier passage le bacille ne produit pas de lésions anatomiques.

Arrivé au niveau des ganglions mésentériques le bacille s'y multiplie ; de là il passe dans le sang et est ainsi disséminé à travers l'organisme. C'est alors la phase de septicémie aux phénomènes généraux accentués, qui succède à la période d'incubation pendant laquelle les symptômes sont peu marqués.

Véhiculé par le sang le bacille est apporté aux différents organes : cette dissémination sanguine produit bientôt l'élimination du microbe par différents émonc-

toires, c'est dire que les urines et les selles seront plus ou moins rapidement bacillifères.

C'est environ vers le deuxième septenaire que les décharges urinaires semblent se produire avec le plus de fréquence, au contraire de ce qui se passe pour les selles qui sont pathogènes beaucoup plus tôt.

Les travaux de Jurgeins et de Drigalski ont montré que dès le premier septenaire le bacille existait dans l'intestin, Dorr, Forster et Kayser ont montré qu'il y était déversé par la bile comme le prouve l'expérience qu'ils ont réalisée. Ces auteurs injectent une culture d'Eberth pure dans la veine d'un animal ; quelques heures après, le bacille se retrouve dans la vésicule biliaire. C'est ce qui explique qu'on le rencontre en très grande abondance et presque à l'état pur dans le duodénum.

Entraîné vers la partie terminale du grêle, le bacille d'Eberth va y produire les lésions nécrotiques des plaques de Peyer caractéristiques de la maladie. C'est donc seulement à son deuxième passage au niveau de la muqueuse intestinale qu'il est capable d'y produire des lésions. Nous nous proposons d'apporter, ultérieurement, à ce fait une explication.

De ces ulcérations le bacille est déversé dans les selles. Se basant sur la précocité de son apparition, Lentz et Tietz préconisent comme moyen de diagnostic précoce, l'ensemencement des selles sur milieu au vert mala-chite. Mais, soit que l'isolement soit difficile, soit que l'on doive incriminer l'irrégularité des chasses biliaires, quelle que soit la méthode employée, l'élimination du bacille semble intermittente.

A la période d'état, par contre, les résultats positifs sont constants.

La même irrégularité s'observe à nouveau à la période de déclin, mais ici un fait est particulier, c'est la longueur du temps pendant lequel les malades éliminent du bacille.

Les recherches de Forster et Kayser, de Lentz et de Drigalski ont montré que le bacille pouvait séjourner très longtemps dans la vésicule biliaire et y être d'ailleurs très bien tolérés.

De ce refuge où il est à peu près inaccessible, il est déversé dans l'intestin d'une façon continue ou intermittente, il a été jusqu'à présent impossible de fixer le moment où cessait cette élimination. Dans certains cas, quelques semaines ont suffi après la convalescence pour le voir disparaître ; mais dans d'autres cas le malade devient un porteur de germes non plus transitoire mais durable. On conçoit dès lors le rôle épidémiologique que peuvent jouer ces bacillifères chroniques ; d'autant qu'il n'existe pour ainsi dire pas de traitement qui puisse les débarrasser de leurs germes.

Le bacille d'Eberth présente donc une prédilection toute particulière pour la vésicule biliaire : nous avons rappelé qu'il y apparaissait plus tôt que dans le rein où pourtant il arrive également par voie sanguine, nous venons d'insister sur le temps généralement long pendant lequel il y séjourne. Nous aurons l'occasion de citer plus loin l'explication récente de ce fait en apparence paradoxal.

Il nous reste à étudier, et ce très brièvement, le passage du bacille à l'eau.

Depuis l'époque où Budd affirmait que tout cas de fièvre thyphoïde était dû à l'apport par l'eau d'un « poison spécifique » venu d'un autre malade, cette notion s'est vérifiée à maintes reprises.

Au cours de toutes les épidémies qui ont pu être observées, il a été possible, par une enquête serrée, de retrouver comment l'eau infectée avait été souillée par les déjections d'un malade. Tantôt il s'agissait de canalisations perméables passant à proximité d'un point où ces déjections avaient été jetées ; tantôt les selles ou même les eaux de lavage avaient été déversées dans une rivière trop près des prises d'alimentation en eau potable.

Il est impossible de décrire d'une façon précise les innombrables modes de contamination de l'eau. Il nous suffit de savoir qu'une enquête soigneuse permettra toujours de les retrouver.

Si l'on envisage ce qui se passe dans les épidémies d'origine ostréaire la même contamination se retrouve. Ce mode d'épidémie étudié par Netter a montré dans tous les cas que la souillure s'était produite soit par la proximité des parcs et de l'arrivée des égouts à la mer, soit par l'apport à ces parcs, par des courants côtiers, des eaux infectantes.

Si l'on examine les travaux entrepris pour déceler le microbe, on s'aperçoit qu'ils s'adressent tous au bacille d'Eberth normal. Que ce soit dans l'eau ou dans

les aliments, les recherches portent toujours sur un bacille présentant la mobilité, les caractères culturaux, les réactions sérologiques qui le caractérisent dans les souches que nous avons fréquemment à notre disposition.

Nous essaierons tout à l'heure en nous basant sur des observations récentes de démontrer qu'il existe dans la nature sous une autre forme, moins facile à mettre en évidence par nos procédés habituels, mais qu'une technique spéciale permettrait de déceler.

III

QUELQUES ASPECTS CLINIQUES DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

La fièvre typhoïde présente en ce qui concerne du moins sa forme classique, un aspect schématique que nous rappellerons brièvement.

Une première période d'incubation suit l'entrée du bacille dans l'organisme. Pendant quinze à vingt jours, en moyenne, existent des symptômes assez imprécis, il n'y a pas encore en effet de lésions anatomiques comme nous l'avons vu. Un peu de céphalée, d'abattement, une très légère élévation thermique, quelques épistaxis, constituent le tableau clinique. C'est la phase de « reproduction du microbe », c'est du moins, à ce propos, l'explication la plus communément admise. Bientôt, lésions anatomiques, et septicémie vont se manifester. Le début de la maladie se caractérise alors par une ascension thermique d'un type très particulier : c'est le stade des oscillations ascendantes. Les symptômes s'accusent, la céphalée, la prostration prédominent, les troubles intestinaux, la diarrhée s'installent.

Pendant le septenaire qui va suivre la maladie se fixe et ne présente pas de particularités jusqu'au moment où peu à peu les symptômes s'atténuent. Les oscilla-

tions descendantes du stade amphibole aboutissent bientôt à la convalescence.

Il y a donc eu pendant toute l'évolution de la maladie un parallélisme très net entre l'état des lésions d'une part, et l'évolution thermique d'autre part. Cette évolution cyclique permet à Jaccoud de comparer la courbe de la température aux trois côtés d'un trapèze.

Cependant la fièvre typhoïde est loin de revêtir dans tous les cas ce caractère schématique que lui attribua Wunderlich. Jaccoud le premier, en 1886, décrivit les anomalies que pouvait présenter la courbe thermique. Il s'attachait surtout aux infections éberthiennes dont la terminaison se traduisait par un abaissement brutal de la température. Paynel, dans sa thèse, considère que le nombre des dothiéntéries ainsi déformées n'atteint pas le taux de 28 % donné par Jaccoud. Il reconnaît toutefois l'existence de ces formes et apporte pour son propre compte deux observations nouvelles. Il s'agit dans les deux cas de malades présentant jusque là une affection typique qui, arrivée à la fin de son deuxième septenaire, présente une chute de la température brusque et définitive.

Mais il s'agissait encore, bien que peu intense, d'une véritable fièvre typhoïde ; il n'en est plus de même au cours de ces formes extrêmement atténuées que l'on décrit sous le nom de typhoïdette, où il n'existe que très peu de symptômes. Il s'agit d'une véritable forme ambulatoire n'ayant de la typhoïde aucun caractère clinique, ni les tumeurs, ni les taches rosées, mais rattachée

à elle seulement par les réactions humorales et l'hémoculture positive.

Au contraire, si l'on envisage l'embarras gastrique fébrile, on constate que ce dernier présente tous les caractères de la typhoïde : mêmes signes généraux infectieux, la température élevée, l'abattement, la prostration s'accompagnant de splénomégalie ; même état digestif, langue blanche, diarrhée, gargouillement de la fosse iliaque droite, mais jamais de taches rosées, enfin hémoculture et séro-diagnostic restent constamment négatifs.

Il y a donc, en ce qui concerne les limites de la fièvre typhoïde de grosses difficultés. Cette transition, formée par les infections atténuées que nous venons de citer, rend difficile l'exclusion définitive de l'embarras gastrique fébrile du cadre des dothiéntéries. C'est cependant l'attitude prise par L. Bernard qui tend à considérer fièvre typhoïde et embarras gastrique fébrile comme deux choses différentes puisque dans le dernier cas les réactions humorales sont toujours négatives. Mais il insiste en outre sur la fréquence des hémocultures négatives dans les cas bénins. Pour cet auteur les typhoïdettes seraient des « manifestations dégénérées de l'action pathogène du bacille typhoïdique ».

Nous exposerons, dans un prochain chapitre, comment pour notre part nous considérons que le bacille typhoïdique peut être dégénéré non seulement dans ses manifestations pathogènes mais encore de telle sorte qu'il est impossible de le déceler par les techniques courantes.

Il est enfin un dernier aspect de la fièvre typhoïde que nous voudrions rappeler. Ce sont ces formes à incubation très écourtée, à début brusque, avec un stade d'oscillations ascendantes de deux à trois jours quelquefois, et aboutissant en fin de compte à une dothiéntérie ne présentant pas dans son évolution ultérieure de caractères qui puissent la différencier du type normal. C'est surtout cet aspect que revêtent les cas observés lors des épidémies ostréaires. Les infections par contact direct sembleraient, elles aussi, devoir revêtir le plus souvent cet aspect.

IV

LE BACTÉRIOPHAGE

Il est dans la pathogénie et, partant, dans l'étiologie de la fièvre typhoïde, un élément dont on ne semble pas, à notre sens, tenir un compte suffisant, bien que des auteurs aient insisté sur le rôle important qu'il semblait jouer au cours de l'évolution ; nous avons nommé le bactériophage.

Nous rappellerons brièvement ce qu'il est, la part qu'il prend dans la dothiéntérie.

En 1917, observant des malades atteints de dysentérie à bacilles de Shiga, d'Hérelle filtrait chaque jour les selles et mettait en présence une goutte du filtrat obtenu et une culture des bacilles du malade. Pendant plusieurs jours il ne se produisit rien, puis il constata qu'au début de la convalescence une goutte du filtrat suffisait à éclaircir la culture étudiée.

Par des expériences que nous n'avons pas à rappeler, d'Hérelle en vint à conclure que cet élément lytique était un être vivant capable de se reproduire dans ses repiquages. Il lui donna le nom qui prévalut de « Bactériophagum Intestinale ».

Il nous suffit de savoir de plus que la présence de cet élément n'est pas un fait particulier à la dysenterie bacil-

laire mais qu'on peut le constater dans un grand nombre de maladies infectieuses en premier lieu dans la fièvre typhoïde.

Lorsque dans un même tube on met en présence une bactérie pathogène et un bactériophage anti, il se produit entre ces deux éléments une lutte qui donne la prédominance tantôt à l'un tantôt à l'autre. Nous en envisagerons aussi rapidement que possible les résultats.

Mais nous devons tout d'abord rappeler les deux notions qui jouent un rôle fondamental dans cette lutte : en premier lieu le bactériophage est capable, si à une première rencontre il n'a pu vaincre le microbe, de s'adapter à la lutte qui doit en fin de compte lui donner la prépondérance ; d'autre part le microbe attaqué oppose une résistance plus ou moins longue. Il y a donc d'une part résistance du microbe, d'autre part possibilité d'exaltation du bactériophage.

Les deux éléments étant en présence on constate dans un premier ordre de faits une lyse complète, rapide et définitive de la culture microbienne, témoignant ainsi de la virulence du bactériophage.

Dans d'autres cas il ne se produit rien tout d'abord ; au contraire le principe lytique semble disparaître mais il réapparaît bientôt parfaitement apte cette fois à la lutte.

D'autres fois un certain nombre de microbes n'a pas été attaqué. Ils peuvent se reproduire et redonner une « culture secondaire », soit qu'ils aient échappé à l'action du bactériophage, soit qu'ils aient résisté à son

action. Nous avons vu qu'ils sont capables eux aussi de s'adapter par ce que l'on pourrait appeler, si l'on ne craignait d'employer ce terme, leur bactériophago-résistance.

Cette résistance spéciale permet en outre d'expliquer l'absence complète de lysé, dans certains cas, si l'on a pu vérifier, par ailleurs, la virulence du bactériophage: nous savons déjà que cette virulence peut être atténuée.

Frappés de ce fait que le bactériophage n'apparaissait qu'au début de la convalescence, d'Hérelle et Hauduroy se sont demandés quel rôle il pouvait jouer dans l'évolution des maladies et en particulier de la fièvre typhoïde. Nous résumerons ici leurs expériences et les résultats auxquels ils sont parvenus.

LE BACTÉRIOPHAGE DANS LES SELLES

Si l'on examine journellement et systématiquement les selles des typhiques pour y rechercher du bactériophage, on constate que celui-ci n'apparaît qu'à la fin de la maladie.

C'est tout au début du stade amphibole que l'on peut constater sa présence et le plus généralement il continue à se manifester jusqu'à la guérison, puis il disparaît. Son maximum de pouvoir lytique ayant toujours coïncidé avec la date à laquelle commencent les oscillations descendantes.

Dans un cas observé par Hauduroy le bactériophage n'est apparu que pendant un temps très court qui a justement coïncidé avec le début de la défervescence.

D'autre part des 61 cas de typhoïde examinés par d'Hérelle et par Hauduroy, il ressort que le bactériophage se manifeste d'une façon constante chez les malades qui guérissent. En effet dans les formes graves, mortelles, ils n'ont pu à aucun moment le constater.

De l'observation d'un nombre relativement important de malades, ces auteurs en arrivent à conclure qu'il se produit dans l'organisme entre bactériophage et bactérie une lutte analogue à celle que l'on observe *in vitro* et que les péripéties de cette lutte sont marquées par l'état du malade : lorsque le bactériophage a définitivement pris le dessus, la convalescence commence. Mais cette convalescence n'est définitive qu'à la condition que le bactériophage ait été parfaitement adapté à son microbe au point de le détruire complètement. Nous avons vu en effet qu'une culture secondaire était possible, dans ce cas nous assisterons à une rechute suivie de guérison si le bactériophage est redevenu prédominant, mortel dans le cas contraire. C'est *in vivo* l'évolution des ondes successives que nous avons constatées *in vitro*.

Cependant le bactériophage ne reste pas cantonné dans l'intestin, mais existe bien dans tout l'organisme. La fièvre typhoïde étant avant tout une septicémie on était en droit de se demander si la lutte qui caractérisait son évolution se produisait dans le sang. Ce fut cette idée directrice qui amena Hauduroy aux recherches ayant abouti à la conclusion que nous résumons ici :

« Si on fait une hémoculture à la fin de la maladie, deux alternatives peuvent se présenter. Elle est néga-

tive : on peut mettre en évidence un bactériophage actif. Elle est positive, on peut trouver assez facilement un bactériophage d'activité moyenne. Il y a là au premier abord une contradiction. S'il est logique de trouver du bactériophage dans une hémoculture négative, il semble illogique d'en trouver dans une hémoculture positive.

En réalité, comme j'ai pu le montrer, il n'y a là qu'une question de virulence du principe lytique. »

Une dernière observation mérite d'être rapportée parce qu'elle montre bien la part que prend le bactériophage au processus de guérison, et qu'elle montre, outre la possibilité de lyse retardée, que le bactériophage existe bien dans le sérum des malades :

Il s'agit d'une observation de Rubinstein rapportée par Hauduroy : dans une famille le mari et la femme sont atteints tous deux de fièvre typhoïde ; on pratique un séro-diagnostic qui montre une agglutination très nette du bacille d'Eberth pour les deux sérums ; les tubes ayant servi à l'agglutination sont mis à l'étuve et observés le lendemain : *il n'y a plus de bacille* dans les tubes correspondant au sérum du mari, tandis que les autres tubes correspondant au sérum de la femme ont le même aspect que la veille. Ultérieurement on apprend que la femme avait succombé à la septicémie, alors que son mari entrait en convalescence.

Mais ces observations, si intéressantes soient-elles, ne sont pas la démonstration que le bactériophage joue un rôle dans la guérison.

Hauduroy croit trouver cette démonstration dans l'observation qu'il a pu faire et que nous rapportons.

« Le hasard veut qu'on ait fait une hémoculture au moment où la température était à 39-40°. Dans les jours suivants la défervescence s'opérait rapidement et les malades guérissaient sans accident. Les hémocultures étaient mises à l'étuve et observées pendant plusieurs jours. Après vingt-quatre ou quarante-huit heures on constatait qu'elles contenaient des germes mobiles, ne prenant pas le Gram, ayant tous les caractères morphologiques du bacille d'Eberth. Deux ou trois jours après, l'hémoculture était devenue négative. On ne pouvait plus trouver un seul microbe et la recherche du bactériophage permettait d'en déceler un extrêmement actif vis-à-vis du bacille d'Eberth. En un mot, l'hémoculture était passagèrement positive. »

LES FORMES FILTRANTES

Nous avonsrappelé au chapitre précédent l'expérience fondamentale qui permit à d'Hérelle de découvrir le bactériophage à savoir la disparition d'un microbe par un principe lytique isolé à partir du malade. Nous avons rappelé de plus que le bacille ayant acquis une résistance était capable de réapparaître dans un milieu d'où il était apparamment disparu.

Une expérience non moins importante que la première vint bientôt accroître nos connaissances sur les possibilités d'évolution des bactéries pathogènes.

Pensant que ces « *cultures secondaires* » étaient dues soit au fait que les bactéries avaient échappé à l'action du principe lytique, soit qu'elles avaient acquis une résistance spéciale, d'Hérelle, pour empêcher ces réapparitions de bacillés gênantes, filtra les liquides clairs où macroscopiquement s'était produit la lyse. Mais il constata bientôt que certains des tubes où avaient séjourné les liquides filtrés, se troublaient à nouveau et aboutissaient au bout d'un temps variable, en général assez long, à des cultures pures du bacille dont il était parti. Il ne s'agissait donc pas de bactéries normales ayant échappé à l'action du bactériophage, mais bien de celles

mêmes qui avaient été lysées. Il fallait donc supposer que sous l'action du bactériophage les bacilles avaient acquis une forme spéciale capable de filtrer. La notion des formes filtrantes des bactéries visibles naissait.

Mais c'est surtout Hauduroy qui, poursuivant ces recherches, put mettre en évidence d'une façon tout à fait nette l'existence des formes filtrantes d'un certain nombre de germes. Nous ne pouvons mieux faire ici que de rapporter ces premières notes.

« Quand, après avoir préparé du bactériophage, anti-Shiga par exemple, on filtre le milieu clair obtenu on est souvent surpris de voir le filtrat se troubler au bout d'un certain temps. On est tout d'abord porté à croire qu'il s'agit d'une impureté : la constance de l'apparition d'un trouble dans certaines conditions, l'examen des microbes qui le forment, les garanties prises dans la filtration, m'ont montré qu'il n'en était rien, et je crois qu'il y a là un fait extrêmement important et qui n'a pas encore été étudié.

Comment se produit ce phénomène ? Prenons 200 cc. d'une culture jeune de bacille de Shiga à laquelle on ajoute du bactériophage. En 20 heures environ, la lyse est complète à la température du laboratoire. Filtrons sur bougie Chamberland L³ montée sur un appareil de Kitasato. Répartissons le filtrat dans 20 tubes, à raison de 10 cc. par tube. Portons à l'étuve : au 5^e jour, par exemple, on voit 2 tubes se troubler ; au 6^e, 2 autres. Les 16 autres tubes restent clairs. Cependant, si on le conserve longtemps (plusieurs mois à la température du laboratoire et scellés) on verra, de

temps en temps, apparaît une culture dans quelques-uns d'entre eux.

En opérant, dans ces conditions, avec certaines souches de bactériophage moyennement actives, on reproduit à volonté le phénomène. J'ai recommencé de nombreuses fois cette expérience : elle m'a toujours donné des résultats semblables.

Le même bacille de Shiga, non soumis à l'action du bactériophage, filtré dans les mêmes conditions, donne un filtrat qui restera éternellement limpide.

Le trouble apparu dans les cultures de bacille de Shiga, lysées et filtrées présente différents aspects. Parfois il est léger, il existe une sorte d'opalescence et l'on croirait que le milieu contient du blanc d'œuf ; puis, peu à peu, le trouble augmente, des ondes moirées apparaissent et on a alors l'aspect d'une culture normale. Dans certains cas, le milieu devient clair et tient en suspension des agglutinats très nets, petits ou gros.

A ces différents aspects macroscopiques correspondent des aspects microscopiques. Les tubes troublés d'une façon homogène (genre blanc d'œuf), contiennent de petits grains ne prenant pas le Gram, très nombreux, isolés ou disposés comme sur un filament qu'on aperçoit d'ailleurs de temps en temps ; de rares bacilles ne prenant pas le Gram et des masses de grosseur variable, sans structure définie, d'aspect muqueux dans lesquelles on aperçoit des grains. Dans les tubes contenant des agglutinats, on constate aussi la présence de grains ne prenant pas le Gram ; très fins, extrêmement nombreux ; on trouve des masses qui semblent for-

mées d'un réticulum avec des grains et de très rares bacilles.

Ces éléments sont vivants : ils peuvent, en effet, se reproduire et donner naissance à des éléments semblables ou à des bacilles dysentériques typiques.

Les microbes qui constituent *les cultures secondaires après filtration* possèdent des propriétés biologiques spéciales, mais qu'ils peuvent revenir au type bacille de Shiga classique.

Quelle est la signification de ces formes bactériennes ?

Existent-elles pour d'autres microbes que ceux pour lesquels j'ai pu les mettre en évidence ? Autant de questions auxquelles on ne peut pas répondre pour le moment. En tout cas, la manière dont on les voit apparaître peut, tout de suite, nous permettre de dire que, sous l'influence du bactériophage, des microbes tels que les bacilles dysentériques et ceux du groupe *Eberth-coli* prennent des formes assez petites pour pouvoir traverser des filtres de porcelaine. »

Et dans une seconde note :

« Les caractères cultureux et les réactions biochimiques de ces éléments sont habituellement différents de ceux des bacilles de Shiga dont ils proviennent. On peut observer plusieurs modalités, je les résumerai de la façon suivante :

1° En général, ces éléments se repiquent facilement en série dans les milieux liquides usuels et donnent naissance soit à des cultures homogènes, soit à des cultures en agglutinats, soit à une culture en culot, qui ne s'élève du fond du tube que par agitation. Ces cul-

tures n'apparaissent parfois qu'après plusieurs jours d'étuve à 37°.

2° Ces éléments se repiquent *exceptionnellement* sur les milieux solides en aérobie. Après de multiples essais j'ai obtenu une fois une culture sur la gélose ordinaire inclinée, une fois sur la gélose lactosée.

3° Les réactions de fermentation de ces éléments sont, *en général*, différentes de celles du bacille de Shiga normal. Ils peuvent avoir un pouvoir fermentatif développé, produire des gaz, mais ils ne donnent pas d'indol et ne font pas virer la gélose lactosée tournesolée. Après quelques repiquages on voit ou un retour aux réactions classiques, ou les caractères anormaux persister. Il est nécessaire de rechercher toutes les réactions de fermentation par ensemencement dans des culots de gélose sucrée et ce n'est parfois qu'après 3 ou 4 jours que la fermentation atteindra son maximum.

Les caractères morphologiques des éléments qui constituent les cultures secondaires après filtration peuvent, au cours des repiquages, persister, semblables à ceux que j'ai décrits précédemment : grains isolés, en amas, disposés sur un réseau, rares bacilles, etc.

Dans certains cas, on voit un retour à la forme bacillaire.

Le fait que ces formes anormales repoussent après la filtration d'un microbe lysé par le bactériophage, que leurs caractères primitivement différents s'atténuent au cours des repiquages et peuvent revenir au type classique, nous fait croire qu'il s'agit de formes

inconnues jusqu'à ce jour, de microbes tels que les bacilles dysentériques, typhiques, colibacilles. Elles prennent naissance et deviennent visibles à partir de formes invisibles des microbes capables de traverser les filtres et obtenus sous l'action du bactériophage.

Pendant la lyse des bactéries par le bactériophage, elles éclatent ainsi que l'a montré d'Herelle. Il se pourrait que quelques-uns des minimes fragments soient capables de traverser les filtres et donnent naissance aux cultures secondaires après filtration. »

Partant de ce principe que les bactéries pathogènes acquièrent leur forme invisible et filtrante sous l'action du bactériophage, et que, d'autre part, celui-ci existe dans la nature, Hauduroy se demanda si, en dehors du corps humain, le bacille ne pouvait pas présenter cette forme particulière et difficile à déceler. Voici les constatations auxquelles il est arrivé :

« Pour essayer de mettre en évidence ces formes, je me suis adressé à des eaux de puits des environs de Paris qui avaient donné naissance à des cas de fièvre typhoïde et que l'analyse bactériologique avait montrées comme très impures. Ces eaux furent recueillies avec toutes les précautions habituelles et dès leur arrivée au laboratoire furent divisées en deux parts : l'une filtrée à travers une bougie Chamberland L³ soigneusement vérifiée ; l'autreensemencée dans de l'eau peptonée ordinaire. Cet ensemencement donna lieu à une culture abondante qui, à son tour, fut filtrée quelques jours après.

Le filtrat de l'eau qui n'avait pas été mis à incuber

dans un milieu nutritif avait été divisé en deux ; une moitié fut portée à l'étuve telle quelle, l'autre moitié ensemencée dans de l'eau peptonée. Toutes les filtrations étant faites on était en présence de trois filtrats.

En partant de ces différents matériaux, j'ai pu obtenir les mêmes résultats. Je dirai tout de suite que ce fut avec beaucoup de difficulté. Les cultures qui prirent naissance furent très faibles au début ; se repiquèrent avec des difficultés considérables, et ce n'est qu'une année après le début de ces expériences que je pus aboutir à un microbe identifiable. Tous les milieux furent essayés, aérobie, anaérobie riches ou pauvres, albumineux ou non...

Les trois filtrats furent mis à l'étuve à 37 et surveillés chaque jour. Ils restèrent apparemment stériles pendant plusieurs jours, puis au bout de ce laps de temps je vis apparaître des sortes d'agglutinats blanchâtres, des grains, de petits filaments très légers, comme soyeux, qui avaient tendance à se sédimenter dans le fond du tube, mais se dispersaient fort bien à nouveau dans le milieu par agitation. Ces cultures se présentèrent à peu près sous le même aspect dans tous les tubes et même dans celui qui ne contenait que le filtrat d'eau tel quel. Il ne s'agissait pourtant dans ce cas que d'un milieu fort pauvre en matière nutritive.

Ces grains, filaments, n'augmentent presque pas en quantité ou en volume. Peut-être sont-ils plus abondants après plusieurs mois de séjour à l'étuve, mais jamais ils ne le sont assez pour troubler le milieu. Dans le filtrat n°3 (eau de puits ensemencée en eau pepto-

née, la culture est filtrée après 10 jours), l'aspect obtenu fut un peu différent. Je vis d'abord après 48 heures d'étuve apparaître un trouble uniforme du milieu, semblable à celui d'un liquide d'ascite très clair. Puis des grains apparurent et on finit par avoir un aspect comparable à celui des autres tubes. »

Ici l'auteur décrit les tâtonnements longs et pénibles qui lui permirent de constater que c'était sur gélose lactosée tournesolée, coulée en boîte de Pétri que l'évolution du bacille semblait le mieux se produire.

« Les cultures qu'on va d'ailleurs obtenir seront au début tout à fait particulières. Supposons qu'on parte d'un tube d'eau peptonéeensemencé avec un filtrat, et contenant des grains assez abondants ou présentant un aspect « ascite diluée ». Onensemence à la pipette cette culture sur de la gélose lactosée tournesolée qu'on a coulé dans une boîte de Pétri. On porte à l'étuve sans retourner la boîte, le couvercle en-dessus, contrairement à la technique habituelle. Après 24 heures on retire de l'étuve et, au premier abord, il semble qu'il n'y ait rien sur le milieu : aucune culture n'apparaît et il faut regarder de très près pour apercevoir un léger dépoli à l'endroit même où l'on a fait l'ensemencement. La gélose au lieu d'être brillante est terne en ce point. C'est à jour frisant surtout qu'il faut observer pour s'apercevoir de cette modification. Si on examine à la loupe, on ne voit pas de colonies, mais un petit granité extrêmement fin qui ne ressemble à rien de connu. Raclons légèrement ce dépoli à l'aide d'un fil de platine et émulsionnons ce que nous avons pu ré-

colter dans de l'eau peptonée. Réensemencions immédiatement cette émulsion à la surface d'une autre boîte de gélose lactosée tournesolée. Transportons à l'étuve. Le lendemain on retrouvera le même aspect que sur la boîte n^o 1 peut être cependant un peu plus accusé, un peu net. Le dépoli est plus visible, plus étendu. Re commençons plusieurs fois cette opération. Peu à peu on verra les cultures qui apparaissent augmenter légèrement, devenir plus abondantes. A la loupe on pourra constater la présence de petites colonies minuscules. A ce moment ensemencions un peu de cette culture dans de l'eau peptonée ordinaire. En 24, 48 heures, une culture abondante se fera et c'est ainsi que dans un cas j'ai pu aboutir à un microbe identifiable.

La technique que je viens d'indiquer ici est assez banale, mais délicate. Tout d'abord, il faut s'apprendre à reconnaître ces aspects très spéciaux que jamais personne n'a décrits, de culture sur gélose lactosée. On est tenté — et ceci m'est arrivé à moi-même — de dire qu'il n'y a rien, que le milieu s'est simplement un peu desséché, et de jeter la boîte. Dans certains mêmes on n'obtient pas le dépoli léger décrit tout à l'heure.

J'ai vu une boîte de gélose lactosée tournesolée ensemencée avec un filtrat sur laquelle il n'y avait véritablement aucune culture. Ce n'est qu'en l'examinant de très près que je m'aperçus de la présence de petits trous minuscules dans la masse de la gélose semblables à ceux qu'on aurait pu faire avec la pointe d'une épingle. L'examen à la loupe ne permettait pas de voir quelque

chose de plus. A tout hasard, je raclais la surface de la gélose en ayant soin de prélever autant qu'il était possible ce qui aurait pu être contenu dans les petits trous. J'émulsionnais le produit du raclage dans de l'eau peptonée ordinaire et je réenseménais sur une autre boîte de gélose lactosée tournesolée. J'obtins un dépoli, et, de repiquage en repiquage, je finis par aboutir à une bactérie normale. »

La preuve de l'existence des formes filtrantes dans la nature étant faite, il restait à déterminer si elles existaient également chez le malade. S'il était possible de retrouver ces formes dans les selles des typhiques d'une part et dans leur sang d'autre part, il semblerait dès ce moment qu'on puisse entrevoir d'une façon plus intime l'évolution du bacille.

Hauduroy examinant les selles d'un typhique au moment de la convalescence ensemença ses selles en eau peptonée, puis il filtra les cultures ainsi obtenues. Il remarqua de cette façon que les filtrats étaient capables de se troubler à nouveau. Il y avait donc des formes filtrantes du bacille d'Eberth dans les excréta des convalescents.

Ence qui concerne la recherche du bacille à ce stade de son évolution, dans le sang des typhiques, nous reproduisons ici l'observation d'une malade examinée par Hauduroy.

« Une malade entre dans le service de mon maître le Pr Bezançon, avec une fièvre typhoïde.

Tous les symptômes cliniques sont ceux d'une dothiéntérie et le séro-diagnostic est positif. Le 20 no-

vembre on fait une hémoculture (la maladie a commencé depuis une dizaine de jours). Cette hémoculture reste apparemment stérile jusqu'au 24. A ce moment on s'aperçoit qu'elle est trouble, mais d'un trouble particulier genre « liquide d'ascite ». L'examen microscopique montre à peu près rien sinon quelques grains ne prenant pas le Gram. On ne trouve pas de bacille. On ensemence un tube d'eau peptonée. On reporte à l'étuve. Le 26 un trouble franc apparaît. On trouve des bacilles ne prenant pas le Gram qu'on reconnaît être des bacilles typhiques.

Le tube d'eau peptonée ensemencé le 24 (au moment où l'hémoculture présentait une opalescence) reste stérile apparemment jusqu'au 9 décembre.

A ce moment il présente lui aussi un trouble genre « liquide d'ascite ». Le 16 décembre des grains sont apparus. L'examen microscopique montre de rares bacilles ne prenant pas le Gram et des grains de taille variable. Ultérieurement la transformation se continua et on aboutit à un bacille typhique. »

La démonstration de l'existence des formes filtrantes des microbes non filtrants semblait faite. L'affirmation de cette évolution inconnue jusqu'ici des bactéries n'est pas sans soulever des objections. Elle est tellement anormale, tellement loin des faits connus, tellement révolutionnaire en un mot, qu'il est nécessaire d'examiner si elle n'y a pas une erreur expérimentale à sa base.

La filtration à travers ces bougies de porcelaine est une opération délicate dont les principes et les lois sont

mal connus. Les bougies sont difficiles à vérifier et la première objection qui vient à l'esprit est la suivante : Les filtres de porcelaine étaient percés et on retrouve dans les filtrats les germes contenus dans le liquide à filtrer.

Les réponses à cette critique ont été données avec beaucoup de précision par Hauduroy. Si, dit-il, la bougie dont on se sert est fêlée, si des germes *normaux* passent à travers elle, le filtrat porté à l'étuve ne tardera pas à se troubler, dans un délai de deux à trois jours au maximum. Le trouble qui apparaîtra sera constitué par des microbes normaux.

C'est justement ce qui ne se passe pas dans les expériences qu'il a rapportées. Les filtrats ne se troublent qu'après un temps très long, allant de plusieurs semaines à plusieurs mois et quand ils se troublent, ils ne le font jamais que d'une façon particulière : opalescence, agglutinats macroscopiques et microscopiquement : présence de grains, de réseaux fibrillaires et absence de bacilles typiques. Hauduroy ajoute même que lorsqu'un filtrat se trouble après 24 heures, c'est qu'il y a eu faute de technique.

La seconde objection qui vient à l'esprit est celle d'une souillure. La réponse est facile ici : jamais un bactériologiste n'a vu un de ces milieux souillé par du bacille dysentérique ou du bacille typhique.

L'existence des formes filtrantes des bactéries non filtrantes est donc bien démontrée à l'heure actuelle. Mais il faut bien se souvenir que ces formes ne peuvent se produire que sous l'influence du bactériophage ;

que les techniques de manipulation qui permettent de les mettre en évidence sont difficiles et qu'il est nécessaire de s'accoutumer aux aspects culturels nouveaux qu'ils présentent.

VI

L'HÉMOCULTURE COMME MOYEN DE DIAGNOSTIC DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Maintenant que nous avons résumé les deux acquisitions récentes sur le bactériophage et les formes filtrantes, nous envisagerons l'étude de l'hémoculture en essayant de montrer ce que ce moyen de diagnostic peut tirer de ces deux notions nouvelles.

Depuis qu'en 1900 Schottmüller a démontré expérimentalement que le bacille d'Eberth existait normalement dans le sang des typhiques, la technique s'est modifiée, Abandonnant l'ensemencement du sang sur gélose coulée en boîte de Pétri, les auteurs qui suivirent perfectionnèrent peu à peu les méthodes. Les recherches de Castellani, de Courmont en 1900, de Busquet en 1902, celles de Widal puis de Sacquépé et Perquis permirent d'arriver aux procédés sûrs que nous possédons actuellement et qui furent mis définitivement au point par Lemierre en 1904.

Une pareille amélioration technique eut pour conséquence une augmentation parallèle du nombre des résultats positifs, Schltmüller obtenait 80 % de résultats positifs. Lemierre porte ce chiffre à 87,5 % et bientôt

une nouvelle statistique publiée par cet auteur et par Abrami donnait un pourcentage de 100 %.

Depuis lors de nombreuses statistiques parurent qui montraient la valeur de l'hémoculture comme moyen de diagnostic, mais dans les chiffres publiés, qui, nous nous empressons de le dire, se rapprochent tous du taux idéal, il y a des fluctuations manifestes. Si l'on veut bien négliger ceux des résultats qui sont négatifs par suite d'une faute de technique on en arrive en définitive au taux moyen de 5,7% d'échecs.

D'autre part si l'on envisage le temps au bout duquel la présence du bacille se manifeste dans le sang ensemencé, on constate que les auteurs s'accordent pour donner une moyenne de 24 heures. Cependant il n'en est pas toujours ainsi, C'est en effet seulement dans 45 % des cas que le développement du bacille se produit normalement. Lemierre considère que l'apparition peut avoir lieu entre 24 heures et 4 jours ; il cite cependant un exemple où le bacille ne s'est manifesté que 15 jours après l'ensemencement. Pour Courmont et Lesieur le milieu peut rester stérile jusqu'au 5^e jour. Pour Ruata, 24 heures à 4 jours seraient un délai normal, ainsi que pour Warfield.

A côté des hémocultures dans lesquelles le bacille n'apparaît qu'au bout d'un temps moyen de 24 à 48 heures et que nous appellerons pour plus de commodité : positives d'emblée, il existe donc des hémocultures tardivement positives.

Il nous reste donc à étudier les hémocultures négatives : encore, à notre sens, faut-il différencier de

celles-ci les cas très particuliers, analogues à notre observation 2 dans lesquels une technique spéciale permet de déceler l'existence du bacille.

Nous reviendrons plus loin sur ce fait, mais nous pouvons dès maintenant dresser le tableau suivant :

Hémocultures	{	+	{	avant 48 heures	)
			{	après 48 heures	
	{	—	{	positives puis négatives	)
				{	
			{	— définitivement	

Il n'y a pas de discussion possible sur les hémocultures positives. On voit apparaître plus ou moins tardivement un bacille d'Eberth typique, agglutinable. Mais il peut sembler paradoxal que nous classions comme hémoculture négative des hémocultures où il est possible de déceler cependant — par une technique spéciale il est vrai — des bacilles typhiques.

Ces hémocultures sont cependant bien négatives au sens actuel qu'on donne à ce terme : elles ne contiennent jamais, même après un mois et plus d'observation, de *bacille typhique normal*. L'observation que nous rapportons dans le chapitre suivant est la preuve qu'elles contiennent des formes filtrantes du bacille typhique.

VII

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons eu l'occasion d'observer deux hémocultures qui nous ont paru présenter des particularités intéressantes que peu d'auteurs ont signalées jusqu'ici. Seul, dans un mémoire sur les formes invisibles et filtrantes des bactéries visibles, Hauduroy rapporte une observation en tout point conforme à notre observation I.

OBSERVATION I

Il s'agit d'une malade âgée de 30 ans qui présente depuis une dizaine de jours les symptômes imprécis d'une infection à ses débuts : céphalée, somnolence, état saburral des voies digestives. Aucun symptôme net ne peut être relevé à l'examen direct. On pratique une hémoculture le 12 novembre. Le 13 un premier repiquage en bouillon de cette hémoculture. Jusqu'au 16 le milieuensemencé avec le sang de la malade reste stérile. A cette date il commence à se troubler et le 17 l'hémoculture est franchement positive.

Le tube de bouillonensemencé le deuxième jour reste stérile jusqu'au 17, à ce moment il paraît ne plus présenter la même limpidité. C'est un trouble très léger, à peine perceptible. Dans les jours qui suivent, ce trouble s'accroît pour

acquérir en fin de compte un état qu'il ne dépassera pas. Nous avons en effet suivi chaque jour cette évolution jusqu'au 16 décembre sans jamais voir apparaître de culture franche.

A partir de cette culture peu évoluée, nous avons pratiqué de nombreux repiquages : en bouillon anaérobie et aérobie, sur gélose, sur gélose-ascite, enfin sur gélose lactosée tournesolée. Dans aucun cas, lorsqu'il s'agissait d'ensemencement sur gélose ou sur gélose ascite, nous n'avons pu obtenir de colonie. Ceci vient confirmer qu'il ne s'agissait pas, comme on aurait pu tout d'abord le supposer, d'une infection banale, d'une souillure imputable à une faute de technique.

Par contre les repiquages en bouillon peptoné ont tous donné un trouble de même aspect que dans le premier tube.

Sur gélose lactosée tournesolée coulée en boîte de Petri les premiers ensemencements ne parurent rien donner, mais en raclant la surface de cette gélose et en ensemençant de boîte en boîte nous sommes arrivé à obtenir de petites colonies extrêmement fines.

Dans ceux des tubes de bouillon qui attinrent une opacité plus grande, de même que dans plusieurs de nos boîtes, il nous a été possible à des époques différentes de reconnaître des bacilles d'Eberth, mais très rares. Au contraire, nous avons pu mettre en évidence de nombreuses formes de transition, depuis des grains très fins jusqu'au bacille granulaire.

Nous avons résumé plus loin les nombreux repiquages auxquels nous nous sommes livré, mais malgré leur grand nombre et la technique rigide à laquelle nous nous sommes astreint, nous n'avons pas pu obtenir de culture franche. Cependant la similitude de ces formes avec celles observées par Hauduroy d'une part, et par nous-mêmes d'autre part

(obs. II) et qui aboutirent toutes à de l'Eberth type, les mêmes caractères des louches en bouillon, les mêmes aspects des colonies sur gélose lactosée tournesolée, nous permettent d'affirmer qu'il s'agissait bien du bacille d'Eberth.

OBSERVATION II

Cette observation a été faite en collaboration avec le Dr Touraine, médecin de l'hôpital Broca.

Il s'agit d'un malade, âgé de 16 ans qui présente depuis trois à quatre jours des signes assez imprécis d'infection qui ont fait porter le diagnostic de grippe. Mais le 4^e jour de la maladie on constate une augmentation de volume de la rate. On fait faire une hémoculture. Quelques jours après, la température qui oscillait aux environs de 38,5-39° retombe à la normale. La guérison complète arrive 8 jours après le début de la maladie.

Le 23 janvier on pratique une hémoculture. Le 24 on ensemence le bouillon au sang ainsi obtenu en eau peptonée. Le 25, alors que le bouillon était encore parfaitement clair et limpide, qu'il ne présentait aucun des aspects troubles que nous avons décrits, on repique sur gélose lactosée tournesolée en boîte de Petri. Cinq passages successifs de boîte en boîte ont été nécessaires pour aboutir à une colonie qui nous parut suffisamment riche pour pousser sur les milieux ordinaires.

Les premiers repiquages sur gélose lactosée tournesolée ne donnèrent rien de très apparent. Nous raclions cependant la surface légèrement dépolie et faisons une émulsion en bouillon. Cette émulsion était à nouveau ensemencée sur une

plaque. Au troisième repiquage, nous avons vu apparaître de très fines colonies qui s'enrichirent au fur et à mesure de leurs passages.

Pour nous assurer qu'il ne s'agissait pas d'une infection l'émulsion était ensemencée en même temps sur gélose-ascite et sur gélose ordinaire qui restaient stériles après 48 heures d'étuve.

Cependant l'émulsion en bouillon des colonies de la 5^e boîte donna le lendemain un trouble plus franc que ceux que nous avons l'habitude de voir en pareil cas. Repiquée en gélose nous avons pu obtenir cette fois de très nombreuses petites colonies. C'est alors que nous avons essayé de les enrichir par passages en bile de bœuf. Effectivement, après 2 passages dans ce milieu, nous avons eu une culture franche et pure de bacilles que nous avons pu caractériser par les milieux de diagnostic : il s'agissait bien de bacille d'Eberth :

Identification : à l'examen direct : grande mobilité, mouvements pendulaires.

Gélose lactosée tournesolée = pas de virage.

Gélose au rouge neutre = pas de virage.

Petit-lait tournelosé = pas de virage.

Gélose au sous-acétate de Pb = coloration noire.

Recherche de L'Indol = négative.

L'épreuve de l'agglutination montre qu'il s'agit d'un Eberth : agglutination au $\frac{1}{1000}$.

Or, et nous ne saurions trop insister sur ce fait, l'hémoculture est toujours restée négative. De nombreux examens pratiqués depuis les premiers jours ont montré qu'elle était encore stérile même à l'heure actuelle.

Les caractères des différents milieux au cours de l'évolution des germes nous paraissent très particuliers :

Dans les premiers jours qui suivent l'ensemencement on ne voit rien. Puis très lentement et sans qu'il soit possible de fixer une date précise, on constate que le bouillon a perdu un peu de sa limpidité. Il s'agit d'un très léger trouble diffus, sans ondes, puis très lentement ce trouble s'accroît et aboutit au bout d'un temps variable à une opacité qui, bien qu'encore très peu marquée, est cependant déjà nette. C'est à ce moment que le liquide prend l'aspect qu'Hauduroy compare au « liquide d'ascite », et souvent l'évolution en reste là, l'opacité n'augmentera plus. Nous avons pu pour notre part observer un certain grand nombre de bouillons ainsi troublés pendant un mois et plus sans qu'ils nous aient paru s'enrichir sensiblement.

Dans d'autres cas (obs. II) les choses se sont passées un peu différemment. Très peu de temps, quelquefois un ou deux jours, après l'apparition du trouble, on constate, nageant dans le liquide, des grains très fins. Dans les jours qui suivent, ces grains augmentent de volume et le milieu ne tarde pas à prendre un aspect floconneux très caractéristique. Mais dans ces cas non plus nous n'avons pu obtenir d'évolution spontanée vers la culture franche. Les passages sur gélose l. t. ont été nécessaires.

Dans ce dernier milieu l'évolution est plus facile à suivre :

Tout au début, après l'ensemencement des tubes très légèrement troubles on ne voit rien ; mais si l'on racle la

gélose, et qu'on émulsionne ce râclage, qu'on ensemeence à nouveau sur ce même milieu on voit au bout du 2^e ou du 3^e passage apparaître les colonies désirées. Le terme de colonie, qui implique une certaine abondance, s'applique mal à ces petites tâches de la gélose. Il s'agit de points minuscules, ressemblant plus à des piqures d'épingle qu'à des colonies microbiennes. Quelquefois 2, 3 de ces points sont tout ce que l'on a pu obtenir. Aux repiquages suivants, leur nombre et leur volume augmentent. On a affaire maintenant à des taches plus grandes, disposées en plus grand nombre elles donnent un aspect dépoli à la gélose en ce point bien précis. Mais, nous y insistons, c'est un dépoli à grains très fins et encore difficile à percevoir. Enfin plus tard ce sont des colonies nettes, un fin granité, une couche de sable sur la gélose. Tel était à peu près l'aspect des colonies que nous avons enrichies en bile et qui nous ont amenés à la culture pure.

Si l'on suit ces évolutions au microscope on constate les aspects successifs que nous nous efforcerons de décrire maintenant :

Tout d'abord le liquide est « clair macroscopiquement et microscopiquement » et, alors même qu'à un œil exercé le liquide présente une légère opacité, on ne constate toujours rien au microscope. A un stade ultérieur il apparaît dans la préparation une masse rougeâtre. Dans certains cas c'est une masse amorphe sans limite précise, de grosseur et d'intensité variables, ne présentant pas d'individualité très nette (obs. I et II). Dans d'autres cas cette masse prend un aspect réticulé (obs. II).

Un peu plus tard, au sein de ce magma on arrive à déceler des points, extrêmement petits, à la limite de la visibilité, brillants, et n'ayant, comme la masse qui les contient, pas pris le Gram. Puis, de préparation en préparation on les voit augmenter. Nous avons pu voir sur une lame, un ou deux grains déjà assez gros, quelques-uns mêmes étaient un peu allongés, enfin une forme bacillaire nette.

Ce sont ces magmas qui en grossissant arrivent à donner au bouillon cet aspect granulaire que nous avons remarqué.

A peu près à ce point l'évolution semble s'arrêter en bouillon.

Par contre, sur gélose lactosée tournesolée on peut suivre jusqu'à la forme bacillaire définitive.

Les grains Gram négatif grossissent et finissent par atteindre les dimensions des cocci constituant une fine chaînette de streptocoque par exemple. Puis ils s'assemblent et forment tantôt des amas, tantôt des chaînettes. A partir de ce moment on voit naître des bacilles. Quelques-uns naissent directement au sein des amas sans qu'il soit possible de déceler des formes transitoires. D'autres fois, au contraire, en particulier lorsque il s'agit de chaînettes, on voit les grains s'amincir, se rapprocher et former à une extrémité de la chaîne de petits bâtonnets. Il ne s'agit pas encore de bacilles normaux mais granulaires, on reconnaît encore leur origine. Bientôt après ils prennent leur homogénéité définitive.

Dans d'autres cas la forme normale naîtra aux dépens de grains disposés en diplocoques. On les voit tout

d'abord se rapprocher. Puis une zone rouge les réunit. C'est un fond moins intensément rouge. L'ensemble prend alors l'aspect d'un gros bâtonnet avec deux corpuscules bipolaires.

Quelle part prend ce fond rouge à la formation du bacille c'est ce qu'il est impossible d'affirmer. Il se peut que ce soit cette zone rouge intensifiée qui arrive à le constituer. Mais à un stade ultérieur la constatation d'une auréole plus claire autour de certains éléments nous a amenés à penser que tout se passait comme si cette zone allait en s'agrandissant et en s'éclaircissant jusqu'à constituer l'auréole plus claire qui tranche sur le fond de la préparation, tandis que le bacille se formerait par le rapprochement des deux grains initiaux.

Nous avons pu constater un autre mode de formation. Il ne s'agit plus de cocci disposés deux par deux, mais dispersés, isolés. Ces cocci se déforment, s'allongent, prennent des aspects en massues, en haltères, et ces étirements aboutissent à la constitution d'une forme normale.

Il est fréquent de rencontrer dans un même milieu à la fois plusieurs de ces aspects. Cependant on remarque toujours une prédominance d'un de ces modes dans un milieu déterminé. Il nous a été impossible de connaître les conditions qui favorisent cette prédominance.

En dernier lieu, quand on en arrive aux cultures florissantes des dernières boîtes, les formes de transition sont beaucoup moins fréquentes. Ce que l'on peut voir

en majorité maintenant ce sont des bacilles présentant les caractères normaux de l'Eberth. Une seule différence peut être avec ce dernier, serait la moindre mobilité à l'examen direct.

VIII

HYPOTHÈSES SUR L'ÉTIOLOGIE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Si l'on essaye de grouper ensemble les faits que nous avons rapportés, on s'aperçoit que leur rapprochement permet dans une certaine mesure de concevoir l'étiologie de la Fièvre typhoïde sous un aspect nouveau.

En ce qui concerne la plupart des épidémies de dothiéntérie on sait à l'heure actuelle que l'étiologie hydrique est incontestable dans la plupart des cas et que d'autre part ceci est en contradiction manifeste avec les résultats fournis par les recherches bactériologiques du fait qu'il est pratiquement impossible de découvrir le bacille d'Eberth. Ce défaut des examens de laboratoire tient peut-être uniquement, à ce fait que les bactériologistes essaient de découvrir le microbe sous sa forme normale et qu'il est en réalité dans l'eau sous une autre forme.

Si l'on essaie au contraire de s'adresser non plus à une forme évoluée mais à un état jeune, invisible pour nos procédés habituels, en un mot, si les recherches portaient sur les formes filtrantes on les décelerait peut-être chaque fois qu'il s'agit d'une eau manifestement pathogène.

L'absence de formes microbiennes normales dans une eau qui cependant ingérée par un individu sain produirait une fièvre typhoïde, nous pousse à considérer que l'infection se produit dans la majorité des cas par l'apport des formes filtrantes.

Comment doit-on considérer alors le mécanisme de l'infection et l'évolution du bacille chez l'homme ?

Lorsque les formes filtrantes sont introduites dans le tube digestif, elles pénètrent par une voie qui n'est pas encore connue dans la circulation.

Cette première phase de septicémie ne se traduit pas encore par des symptômes bien accusés. Il ne s'agit que d'un bacille incapable de produire des troubles très marqués : un peu de céphalée, de torpeur, de somnolence, vont constituer l'aspect clinique de la période d'incubation. C'est ainsi que l'on peut considérer la fièvre typhoïde comme étant une septicémie de très bonne heure, bien avant la présence du bacille normal dans le sang, comme on serait tenté de le croire, mais dès les premiers jours de l'incubation. Nous y insistons, il ne s'agit pas encore, à proprement parler, d'une bactériémie mais d'une septicémie à formes filtrantes.

Dans le très bon milieu de développement que constitue le sang humain, la forme filtrante va évoluer, et au bout d'un temps qui varie entre 15 et 20 jours après son entrée dans l'organisme, elle deviendra bacille adulte et provoquera alors, en même temps qu'une ascension thermique, les troubles très particuliers constituant la fièvre typhoïde à son premier septenaire. Coïncidant avec les signes généraux, apparaîtront les

symptômes traduisant l'atteinte du tube digestif. Car à cette période le bacille est devenu capable de produire des lésions de la muqueuse intestinale alors qu'il n'était pas encore suffisamment pathogène jusque-là.

Dans ce fait que les lésions des plaques de Peyer n'apparaissent que longtemps après l'entrée du bacille dans l'organisme, certains auteurs ont voulu voir un phénomène analogue à celui décrit par Koch pour la tuberculose. A notre sens, il ne s'agit pas d'une sensibilisation mais d'une manifestation en rapport avec l'augmentation du pouvoir pathogène d'un même microbe.

Les recherches de d'Hérelle d'une part, d'Hauduroy d'autre part, permettent de concevoir de la façon suivante le mécanisme de guérison de la fièvre typhoïde. A la fin du deuxième septenaire le bactériophage apparaît à la fois dans les selles et dans le sang du malade. Au maximum de sa virulence il engage la lutte contre le microbe, il s'agit en effet maintenant d'un bactériophage spécifique et adapté à son antagoniste.

Chez certains malades le 14^e jour est dépassé sans qu'il apparaisse ; c'est qu'il s'agit d'un microbe exceptionnellement virulent ou résistant à son action, contre lequel il n'existe plus de moyens de défense ; l'organisme n'est plus capable de lutter et l'on doit alors considérer ce fait comme un élément de mauvais pronostic. Nous savons en effet que dans les formes mortelles il est impossible à quelque moment que ce soit de déceler du bactériophage.

Lorsque le bactériophage apparaît, plusieurs éven-

tualités sont possibles : s'il présente une virulence exaltée, s'il est capable de lyser très rapidement le bacille d'Eberth on assiste à ces chutes brusques de température auxquelles nous avons fait allusion. Rappelons que dans ces formes de typhus laevissimus, Hauduroy a trouvé un principe lytique très actif dans le sang des malades.

Le plus fréquemment la lyse est progressive et se traduit par les oscillations thermiques descendantes de la dernière période.

Si au cours de cette lyse un certain nombre de microbes échappent à l'action du bactériophage, ils arriveront à créer une culture secondaire qui sera à la base d'une rechute.

Cette culture secondaire ne peut se produire que si les microbes non lysés sont dans la grande circulation ; par contre, s'ils se trouvent en même temps que le bactériophage dans un milieu spécial comme la bile, qui est capable d'arrêter l'action bactériolytique, ils continueront à évoluer normalement, comme ils l'auraient fait dans le sang si le bactériophage n'était apparu. Dans le refuge que constitue pour eux la vésicule biliaire, où ils sont protégés de leur antagoniste, ils continueront à vivre très longtemps. En effet, bien après la convalescence, quelquefois jusqu'à 6 mois après la fin de la maladie, il est possible de retrouver dans les selles des anciens malades du bacille qui provient de la bile. Et l'on sait la difficulté du traitement de ces porteurs de germes.

Nous avons vu en étudiant le bactériophage la façon

dont il attaquait le microbe et ce qui en résultait. C'est ce que nous voyons se réaliser chez le malade. Pendant la lyse que traduit le retour à la normale de la courbe thermique, le bactériophage « démolit » la bactérie, la réduit en fragments de plus en plus fins jusqu'à l'amener à un volume que nous ignorons mais dont nous savons qu'il est suffisamment petit pour traverser les filtres. Et en effet, il est possible dès la période des oscillations descendantes, et pendant toute la durée de la convalescence de retrouver dans les selles des malades des formes filtrantes du bacille d'Eberth.

Par un mécanisme plus ou moins complexe, les selles viennent au contact de l'eau et lui apportent à la fois formes filtrantes et bactériophages. C'est de cette façon que s'explique leur présence dans l'eau. Dans d'autres cas la souillure de l'eau est produite, non plus par des formes filtrantes, mais par du bacille normal, en particulier s'il s'agit d'un porteur de germes. Mais nous savons qu'il existe du bactériophage un peu dans toutes les eaux et le bacille est ainsi ramené à l'état de fragments filtrables.

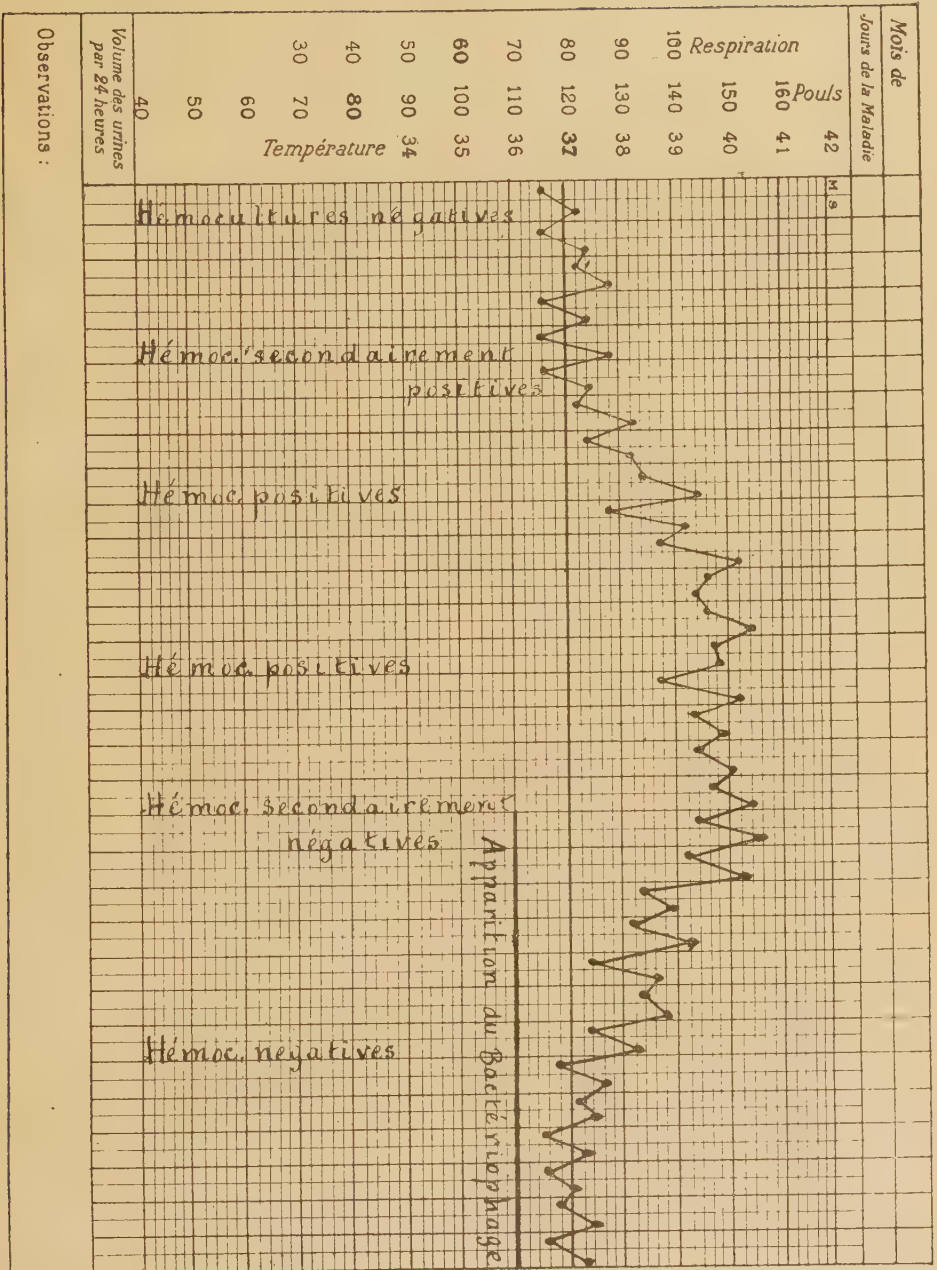
Enfin dans l'eau l'évolution des formes filtrantes peut encore se produire de différentes façons. Si elles continuent à vivre sans trouver de milieu propre à leur développement, elles garderont cette forme. Au contraire, si elles trouvent réalisées des conditions propices, elles évolueront. C'est ainsi que le lait étant souillé par l'eau et constituant un très bon milieu le bacille s'y développera. C'est également ce qui se passe dans les huîtres et nous savons par ailleurs que sa présence y a pu être décelée avec une fréquence relative.

En étudiant les caractères comparés des épidémies hydriques et ostréaires, on est frappé par le contraste qui existe entre la brutalité du début de la maladie dans le deuxième cas, opposé au début long et traînant, l'incubation prolongée dans le premier. On est amené à considérer que tout se passe comme si le bacille adulte dans l'huître était capable, sans période d'incubation préalable, de déclancher immédiatement une infection grave, tandis que, apportée par l'eau, il faut une incubation longue aux symptômes peu marqués pour que la forme filtrante devienne adulte et normalement pathogène.

De tout ce que nous avons dit jusqu'ici de l'évolution du bacille, il ressort deux faits prédominants : en premier lieu, l'infection se produit par l'ingestion de formes filtrantes ; d'autre part la fièvre typhoïde est dès ses débuts une septicémie. Il semble donc que toute cette évolution pourrait être suivie dans le sang des malades, c'est en effet ce que montrent les résultats des différentes hémocultures que nous avons citées.

Tout au début, alors que les signes imprécis ne permettent pas encore de porter le diagnostic à coup sûr, l'hémoculture contient des formes filtrantes : ce sont les hémocultures tardivement positives (Obs. Hauduroy, obs. I).

Au premier septenaire et même dans les quelques jours qui le précèdent, jusqu'au deuxième septenaire, l'hémoculture est positive très rapidement. En quelques heures, 24 heures au plus, le bacille se développe et donne une culture riche.

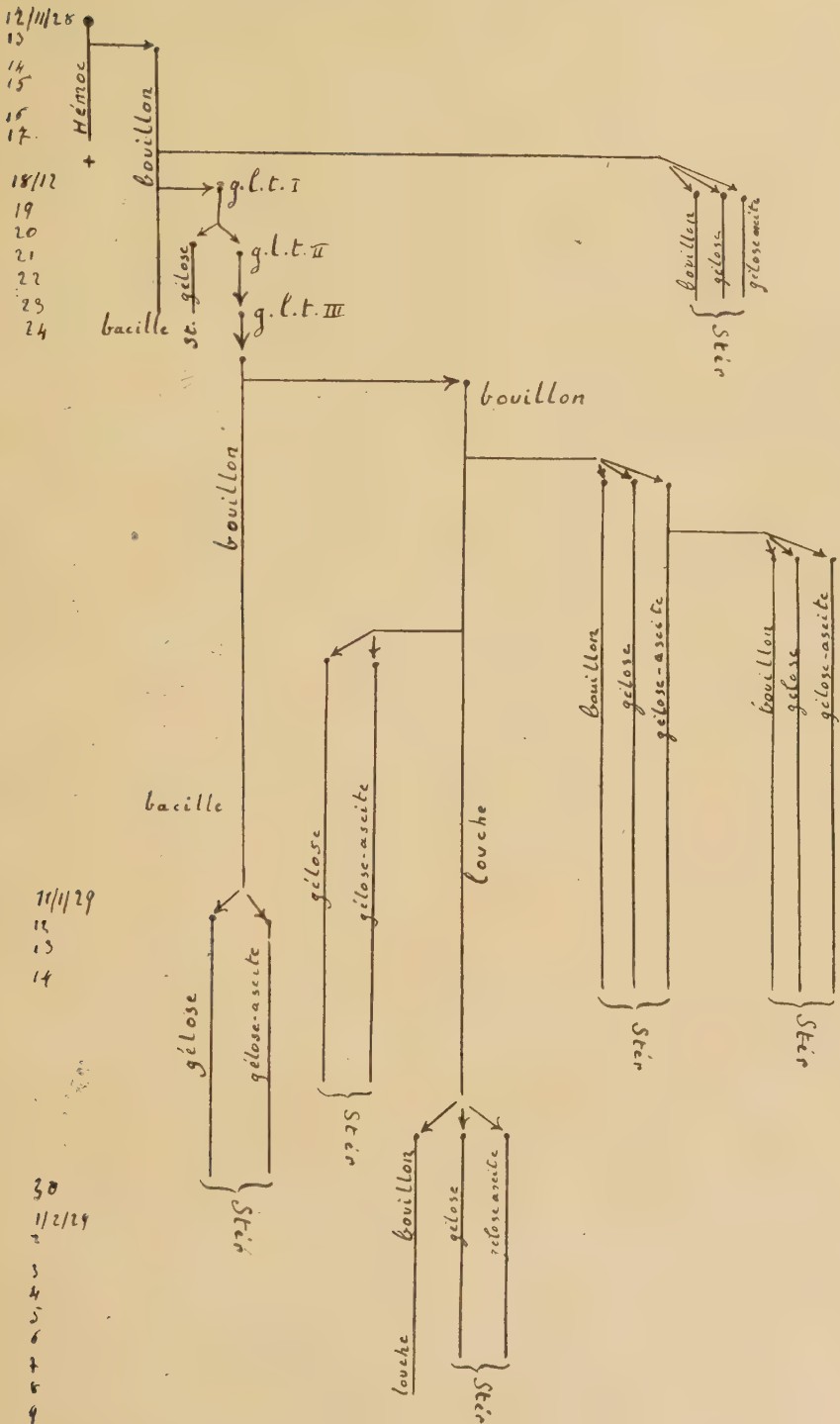


Dans les derniers jours du deuxième septenaire, nous voyons les hémocultures positives capables de devenir négatives sous l'action du bactériophage qu'elles contiennent.

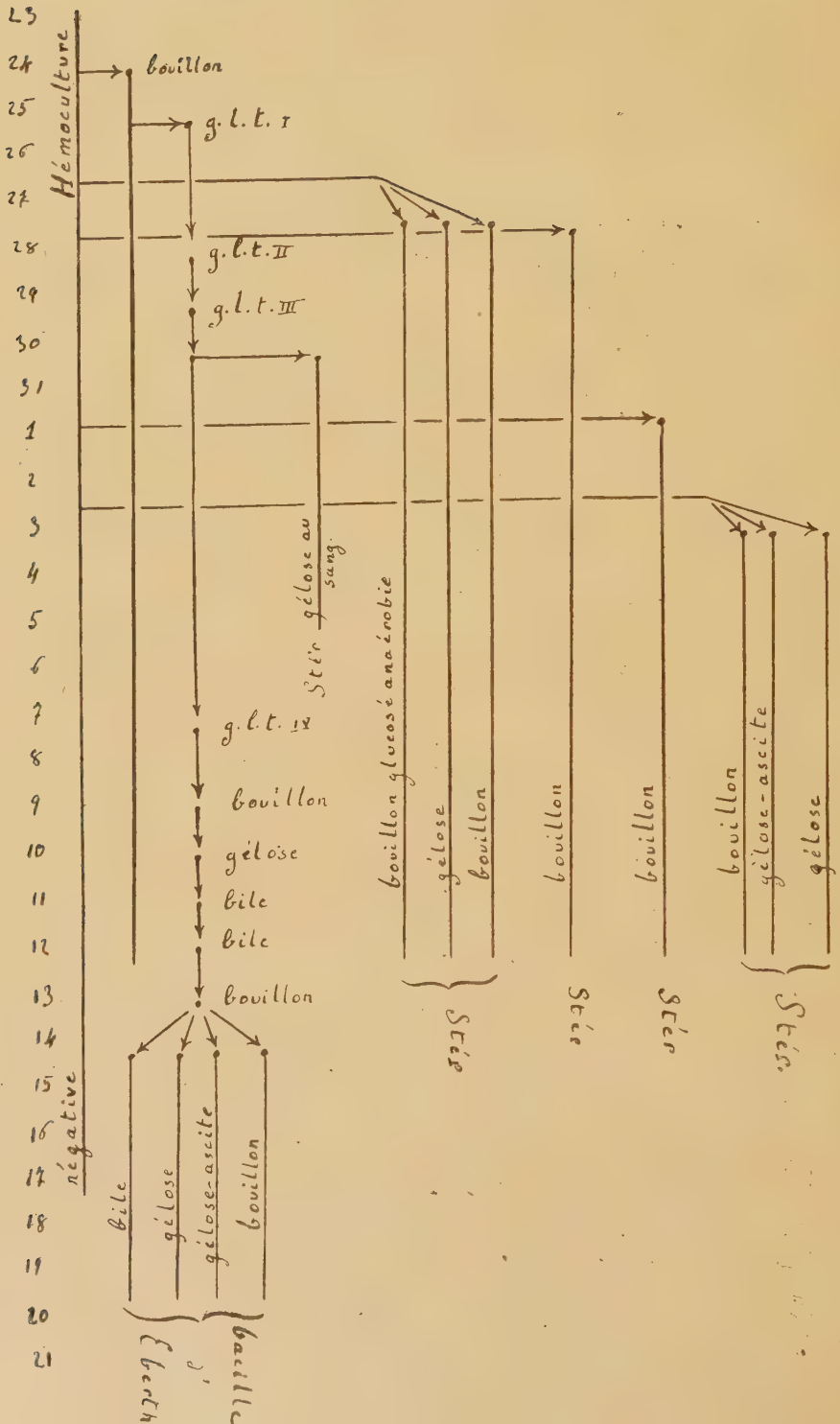
Enfin, tandis que dans les derniers jours du dernier septenaire et dans la convalescence l'hémoculture devient de plus en plus fréquemment négative, il est possible de retrouver le bactériophage.

L'évolution des résultats fournis par les hémocultures, la présence de formes filtrantes au début de l'infection, le retour à l'état filtrant du bacille dans les derniers jours de la maladie, sa présence sous cette forme dans les selles des malades et enfin dans les eaux infectantes, permettent d'affirmer qu'il existe bien un cycle d'évolution du bacille d'Eberth comme le pensait Hauduroy.

Hémoculture, M^{me} R. (Obs. I).



Hémoculture, M. Pl. (Obs. II).



IX

LES LIMITES DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Nous avons montré comment il était possible de considérer que, dans la majorité des cas l'infection typhique était en rapport avec l'ingestion de formes filtrantes du bacille d'Eberth, et comment, par des hémocultures faites à des dates différentes, il était permis de suivre les modifications subies par ce bacille dans l'organisme au cours de l'évolution de la maladie.

D'autre part nous ne saurions trop attirer l'attention sur l'observation que nous avons rapportée (obs. II). C'est, croyons nous, la première fois qu'un fait semblable est noté, il est à souhaiter que d'autres cas de ce genre soient examinés, car ils tendraient à prouver que la forme filtrante peut rester dans cet état primitif dans le corps humain sans produire de lésions graves.

En effet, dans l'observation dont il s'agit, à aucun moment nous n'avons pu faire apparaître du bacille normal et cependant nous avons pu l'obtenir en culture pure dans les repiquages pratiqués à partir de l'hémoculture.

Ce fait paradoxal et les évolutions successives que nous avons pu suivre nous ont permis de conclure que le bouillon peptoné contenait bien des formes filtrantes.

Si l'on rapproche ce fait de la bénignité des symptômes présentés par le malade, et de la rapidité de sa guérison, on est bien obligé d'admettre qu'au point de vue pathogénique l'infection qu'il a présentée était limitée à une septicémie à formes filtrantes.

Dès lors, il semble que cette donnée permet de poser à nouveau le problème des limites de la fièvre typhoïde.

La transition insensible entre la dothiéntérie normale et l'embarras gastrique fébrile a suscité de nombreuses discussions en ce qui concernait la nature même de cette dernière affection. Deux écoles se trouvent encore en présence : l'absence de bacille dans le sang de ces malades d'une part, l'absence de réactions humérales d'autre part, sont les bases qui permettent à certains auteurs d'affirmer que l'embarras gastrique fébrile n'est pas une infection typhique. Mais pour d'autres, la ressemblance frappante qui existe du point de vue clinique entre ces deux affections, ne permet pas de trancher aussi nettement. Leurs assertions s'appuient de plus sur la disparition progressive des données bactériologiques. En effet, dans la forme normale de la fièvre typhoïde, hémoculture et séro-diagnostic sont positifs ; si l'on passe à ces formes légères étiquetées typhoïdettes, l'hémoculture devient négative, mais le séro est encore positif ; dans l'embarras gastrique fébrile, hémoculture et séro sont négatifs. Il reste donc que le séro-diagnostic est le seul élément qui permette d'affirmer qu'une infection est typhique ou non.

Cependant quelle que soit la valeur de ce moyen d'in-

vestigation et sa précision nous savons qu'il ne peut être dans tous les cas le seul moyen de diagnostic. Les agglutinines n'apparaissent en effet dans le sang que vers le 10^e ou le 12^e jour de la maladie ; or, il existe des infections qui évoluent comme nous l'avons montré dans un laps de temps très court. L'épreuve de l'agglutination est alors impuissante à nous renseigner.

Mais si l'on suit au contraire la transition entre les différentes formes d'Eberthémie, non plus sur le séro-diagnostic, mais sur l'hémoculture en lui appliquant la technique spéciale décrite par Hauduroy et que nous avons suivie nous-même, on s'aperçoit que les limites de la fièvre typhoïde dépassent ce que l'on avait cru tout d'abord. Elles englobent maintenant des infections dues à un bacille à un stade particulier de son évolution, capable de produire des atteintes atténuées de l'organisme qui se traduiront par des symptômes plus ou moins éloignés des signes cliniques de la typhoïde normale.

L'existence d'infections qui ne sont pas typhiques cliniquement, non plus qu'avec les procédés bactériologiques courants et qui, cependant peuvent encore manifester leur nature éberthienne par des procédés spéciaux, permettent d'affirmer :

D'une part, que l'on ne doit pas considérer une hémoculture comme négative parce qu'on n'y a pas trouvé de bacille normal, et que d'autre part la nature de cette infection ne peut être affirmée que si dans l'hémoculture on a recherché soigneusement les formes filtrantes du bacille d'Eberth.

CONCLUSIONS

•

I. Les observations faites par différents auteurs et celles que nous avons rapportées nous-même, les contradictions que nous avons signalées entre la difficulté qui existe à trouver des bacilles d'Eberth dans certaines eaux et leur pouvoir pathogène, permettraient de penser que, dans un grand nombre de cas, l'infection se fait non pas par des bacilles sous leur forme habituelle, mais par des formes filtrantes de ce bacille.

II. L'existence de ces formes filtrantes serait bien démontrée à l'heure actuelle ; on peut les obtenir au laboratoire et il est possible de les trouver dans les eaux pathogènes, dans les selles des malades.

III. Les deux observations que nous apportons permettent d'affirmer que ces formes filtrantes existent dans certains cas dans le sang des malades et sont décelables par l'hémoculture.

IV. L'étude des hémocultures montre à notre avis que, dans l'organisme, ces formes filtrantes provoquent une septicémie d'un type très particulier précédant de loin la bactériémie.

V. Il semble à peu près démontré à l'heure actuelle que ces formes devenues bacilles, sont attaquées *in vivo* par le bactériophage, reprennent leur forme filtrable,

sont ainsi éliminées par les selles, retournent à l'eau.

VI. Ces formes filtrantes peuvent, chez le malade, ne pas évoluer et provoquer des troubles légers constituant des tableaux cliniques mal définis.

Il serait désirable que d'autres auteurs aient l'occasion d'étudier des observations semblables à celles que nous apportons. Leurs résultats, s'ils concordaient avec les nôtres, confirmeraient d'une façon définitive l'existence d'une étiologie ignorée jusqu'ici de l'infection éberthienne.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu : Le Président de la thèse,
BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Audibert. — L'éberthémie (Gazette des Hôpitaux, 1910).

Babonneix. — Etiologie de la fièvre typhoïde (Gazette des Hôpitaux, 1911).

Bernard (L.). — Les formes légères de la dothiéntérie et l'embarras gastrique fébrile. Les limites de la fièvre typhoïde (Annales de Médecine, 1916).

Bodin. — La question de la nocuité des huîtres (Revue d'Hygiène et de Police sanitaire, 1907).

Chantemesse et Vidal. — Recherches sur le bacille d'Eberth et étiologie de la fièvre typhoïde (Archives de Physiologie, 1887).

Courmont et Lesieur. — Le bacille d'Eberth dans le sang des typhiques (Journal de Physiologie et de Pathologie générales), t. V, 15 mars 1903).

Courtois Suffit, Bourgeois (Francis), Garcin (Raymond). — Etude sur 328 cas de fièvre typhoïde. Remarques cliniques bactériologiques, étiologiques et prophylactiques (Bulletin de l'Académie de Médecine, 11 mars 1924).

De Lavergne. — Etude sur la période d'incubation de l'infection typhoïdienne (Annales de Médecine, 5 mai 1925).

Gautier (C.). — Le diagnostic des infections typhiques et paratyphiques par la séro-réaction de Vidal. Thèse de Paris, 1917.

Hauduroy (P.). — Etude sur une épidémie de fièvre typhoïde.

Le rôle du bactériophage de d'Hérelle (Journal de Physiologie et de Pathologie générales, oct. 1924).

- Les formes invisibles et filtrantes des bactéries visibles (Journal de Physiologie et de Pathologie générales, juin 1927).

Hauduroy (P.), et *de Jong (S.-I.)*. — A propos d'un cas de fièvre typhoïde. Intérêt de l'examen tardif des Hémocultures en milieu non bilié. Interprétation nouvelle de l'électivité des milieux non biliés (Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 11 décembre 1925).

Hauduroy (P.). — Action de la bile sur le bactériophage et importance de cette action (C. R. Soc. Biol., mai 1925).

- Rôle du bactériophage de d'Hérelle dans la guérison de la fièvre typhoïde (Presse médicale, 22 avril 1925).

- Le bactériophage de d'Hérelle. Paris, 1925.

Kolle (W.) et *Hetsch H*). — Bactériologie expérimentale appliquée à l'étude des maladies infectieuses.

Lebœuf et Braun. — Note sur les résultats de 12.000 hémocultures (Annales de l'Institut Pasteur, 1917).

Lemierre (A.). — L'ensemencement du sang pendant la vie. Procédé d'investigation clinique. Thèse de Paris, 1904).

Metchnikoff et Besredka. — Recherches sur la fièvre typhoïde expérimentale, 1911 (Annales de l'Institut Pasteur).

Netter. — Recherches du bacille d'Eberth dans les eaux polluées (Revue d'Hygiène et de Police sanitaire, 1907).

Paynel (B.). — Contribution à l'étude de la défervescence

brusque de la température dans la fièvre typhoïde.

Thèse de Paris, 1910.

Perquis (J.). — Contribution à l'étude de la présence du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques. Thèse de Paris, 1904.

Rémy (L.). — Contribution à l'étude de la fièvre typhoïde et de son bacille (Annales de l'Inst. Pasteur).

Ruata. — Il Bacillo di Eberth nel sangue circolante dei tifici; contributo alla pathogenesi della febbre tifoide (Policlinico, 1903).

Salomon. — Nouvelles acquisitions sur la fièvre typhoïde (Revue générale de la Pathologie de Guerre, 1917).

Sanarelli. — Étude sur la fièvre typhoïde expérimentale, 1892.

Sartory. — De la connaissance des différents bacilles typhiques et paratyphiques (Progrès médical, 1920).

Tissot (A.). — Des abaissements insolites et brusques qui surviennent dans la courbe thermique normale de la fièvre typhoïde. Thèse de Paris, 9 mars 1905.

Warfield (L.). — The report of a series of blood cultures in typhoid fever (Bul. Ayer clinic. Labora Pensylv. Hosp.).

Weissebach et Gautier. — Les procédés de Laboratoire dans le diagnostic des infections (Revue générale de la Pathologie de Guerre (1917).

